

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2025

ANNÉE 1924

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ANDRÉ BOCAGE

Né à Paris, le 11 Juillet 1892

LES

Albumines Rachidiennes

D'ORIGINE PARENCHYMATEUSE

Le Président : M. F. WIDAL, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1924

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
Clinique médicale.	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance.	WIDAL.
	MARFAN.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
Clinique urologique.	De LAPERSONNE
Clinique d'accouchements.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique.	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	J-L FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.	BROCA Auguste.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	VAQUEZ.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	SEBILEAU.
Clinique propédeutique.	DUVAL.
	SERGEANT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale	LABBÉ (Henri). . .	Chimie biologique.
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale	LARDENNOIS. . .	Pathologie chirurgi- cale.
AUBERTIN	Pathologie médicale	LE LORIER.	Obstétrique.
BASSET.	Pathologie chirurgi- cale	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BAUDOUIN.	Pathologie médicale.	LEMIERRE.	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie	LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
BLANCHETIERE. . .	Chimie biologique.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
BRANCA	Histologie.	LIAN	Pathologie médicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	MATHIEU.	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET.	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER.	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgi- cale	MOCQUOT.	Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY.	Histologie.	MONDOR.	Pathologie chirurgi- cale
CHIRAY.	Pathologie médicale	MOURE.	Pathologie chirurgi- cale.
CLERC.	Pathologie médicale.	MULON.	Histologie.
DEBRÉ.	Hygiène	PHILIBERT.	Bactériologie.
I. de JONG	Anatomie pathologi- que.	RIBIERRE	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale	RICHET Fils.	Physiologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	ROUVIÈRE.	Anatomie.
FIESSINGER.	Pathologie médicale	STROHL.	Physique médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.	TANON.	Pathologie médicale.
GARNIER.	Pathologie expéri- mentale.	TIFFENEAU	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER.	Pathologie médicale	VAUDESCAL.	Obstétrique.
HEITZ-BOYER. . . .	Urologie.	VERNE	Histologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.	VILLARET.	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.	WELTER	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS	Physiologie.	RETTERER.	Histologie.
GOUGEROT.	Pathologie médicale.	ROUSSY	Anatomie pathologi- que.
GUÉNIOT.	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE.	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	RATHERY.	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
LÉRI.	Clinique médicale.	TERRIEN.	Clinique ophtalmologique.
LÖPER.	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
N...		Éducation physique.
LÉDOUX-LEBARD.		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON FRERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'HÔPITAL COCHIN

MEMBRE DE L'INSTITUT

Hommage respectueux et reconnaissant

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

*En témoignage de profonde gratitude
et de respectueuse affection*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

MM. LE DOCTEUR ARROU
LE DOCTEUR TALAMON
LE DOCTEUR VARIOT
LE DOCTEUR OETTINGER

Internat

MM. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE
LE DOCTEUR GUILLEMOT
LE DOCTEUR P.-EM. WEIL
LE PROFESSEUR WIDAL
LE DOCTEUR RAVAUT
LE DOCTEUR MILHIT

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS ABRAMI, ALGLAVE,
BRULE, FOIX, LERI
MM. LES DOCTEURS CROUZON, FREDET, C. GAUTIER,
GRENET, HEUYER, LEVEÛF, MAY, WEISSENBACH
Médecins des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR M. FERRAND

Introduction

En 1904, le cytodagnostic fit entrer dans la pratique médicale l'étude du liquide céphalo-rachidien. Elle s'est orientée depuis surtout vers la recherche des réactions d'origine méningitique.

La découverte la plus féconde à cet égard a été celle des méningites syphilitiques, latentes pour la plupart, dont Ravaut poursuivit l'étude méthodique, dans le même temps que se développaient les applications cliniques de la ponction lombaire au diagnostic et au traitement des méningites suppurées.

Sous ces deux influences se vulgarisa la notion que les modifications du liquide céphalo-rachidien témoignent uniquement d'une atteinte des méninges, méningite en évolution, cicatrice de méningite ancienne ou réaction méningée au contact d'un foyer inflammatoire cortical.

Cette conception exclusive nous paraît discutable et nous pensons démontrer que les lésions parenchymateuses peuvent déterminer directement certaines modifications du liquide céphalo-rachidien, qu'il sera possible de constater isolément ou accompagnant celles qui résultent de l'altération des méninges.

C'est au cours de notre année d'internat à Saint-Louis

que notre Maître, M. Ravaut, nous a suggéré l'idée de faire des recherches dans ce sens, en nous montrant des faits cliniques, tels que les hyperalbuminoses d'origine traumatique sans hémorragie méningée, qui ne sont pas expliquables par la seule notion de méningite. L'histoire de la syphilis est **tellement** riche en cas d'hyperalbuminoses isolées que **malgré la fréquence** des lésions méningées on peut se demander si réellement la méningite explique bien tout, spécialement les hyperalbuminoses tenaces, monosymptomatiques.

Dans la syphilis méningée nerveuse de la période septicémique initiale, celle qui **disparaît sans laisser** la moindre lésion organique, on trouve une forte réaction cellulaire presque sans hyperalbuminose ; dans les syphilis graves en évolution, paralysie générale, tabès, il y a toujours hyperalbuminose notable en même temps que lymphocytose ; et quand la guérison s'annonce c'est la réaction cellulaire qui disparaît laissant l'hyperalbuminose persister longtemps, indéfiniment, comme persisteront indélébiles les signes cliniques qui traduisent les destructions nerveuses et les scléroses définitives du parenchyme : pourquoi celles-ci ne seraient-elles pas la cause de celle-là ? Cette hyperalbuminose ne manque jamais chez les vieux syphilitiques qui ont eu une lésion profonde de leur écorce cérébrale, alors que la méningite cérébro-spinale aiguë ne laisse qu'une augmentation transitoire de l'albumine, et qu'une méningite syphilitique secondaire récente, bien traitée guérit souvent sans laisser de traces. N'y a-t-il pas une relation directe entre la cicatrice parenchymateuse et l'altération du liquide céphalo-rachidien ?

En somme nous reprenons à propos du liquide céphalo-rachidien; à peu près la question qui s'est posée pour d'autres humeurs organiques, l'urine en particulier, quand on s'est demandé si l'albumine était d'origine sanguine ou tissulaire. La discussion n'est pas d'un intérêt purement théorique : on sait la portée pratique de la notion des albuminuries résiduelles en pathologie rénale ; les hyperalbuminoses rachidiennes tenaces ne comportent pas toujours la même bénignité de pronostic, et il y aurait le plus grand avantage à pouvoir distinguer celles qui sont purement cicatricielles, et celles qui témoignent d'une lésion nerveuse en évolution.

C'est à quoi tendent nos recherches, en dénonçant l'origine parenchymateuse de certaines albumines, en discutant de leur nature, et en essayant d'en reconnaître quelques-unes par l'analyse du liquide céphalo-rachidien.

L'étude de la circulation du liquide céphalo-rachidien et des voies lymphatiques du système nerveux, nous a prouvé que les produits de l'hystolyse normale ou pathologique du tissu nerveux peuvent atteindre les espaces sous-arachnoïdiens. Nous le montrerons dans la première partie du présent travail où nous passons en revue à ce propos les acquisitions récentes de la physiologie normale et pathologique du liquide céphalo-rachidien.

Dans la deuxième partie de notre exposé, nous développerons les arguments qui nous paraissent justifier l'origine parenchymateuse de certaines albumines rachidiennes, en nous appuyant sur les résultats de l'analyse du liquide céphalo-rachidien par les procédés classiques ; et nous discuterons tout spécialement la signification des

hyperalbuminoses au cours des affections du système nerveux, et les interprétations qui ont été proposées par les différents auteurs ; nous terminerons en montrant comment on peut en comprendre l'origine en relation avec les lésions cérébrales.

Enfin nous avons essayé de fournir la démonstration directe de l'origine parenchymateuse de certaines albumines rachidiennes en appliquant à l'analyse du liquide des méthodes, en partie nouvelles, basées sur la spécificité bien connue des réactions sérologiques d'immunité. Nous exposerons successivement quelles techniques nous ont parues les mieux adaptées à ce but, comment nous les avons mises en œuvre, et quels premiers résultats elles ont donnés entre nos mains.

Le présent travail a été fait à l'Hôpital Saint-Louis dans le service de notre Maître, M. Ravaut, qui nous a inspiré ces recherches, et a mis à notre entière disposition les ressources de son laboratoire : nous lui en exprimons notre profonde reconnaissance.

Cette étude n'a pu être poursuivie que grâce à l'obligeance de M. le Professeur Guillaïn, de M. le docteur Souques et de M. le Docteur Crouzon, qui ont bien voulu mettre à notre disposition les matériaux inépuisables des services de la Salpêtrière : nous leur adressons nos plus vifs remerciements, ainsi qu'à M. le docteur Gastou, chef du laboratoire central de l'Hôpital Saint-Louis.

Nous remercions aussi notre ami le Docteur Rabeau, dont l'aide quotidienne nous a été précieuse.

PREMIÈRE PARTIE

**La circulation du liquide
céphalo-rachidien**

CHAPITRE PREMIER

Généralités sur l'anatomie et la physiologie

RAPPORTS ANATOMIQUES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

L'influence que peuvent avoir les rapports anatomiques sur la constitution du liquide céphalo-rachidien est bien exposée dans le livre de Mestrezat. Aucune notion nouvelle n'a été apportée depuis. Résumons les conclusions de cette étude :

Le liquide sous-arachnoïdien est tout entier enfermé dans un endothélium qui tapisse les mailles du tissu sous-arachnoïdien ; celles-ci sont parcourues par de artérioles et des veines qui entrent ainsi en relation avec le liquide, mais sans l'intermédiaire d'un réseau capillaire, dont il n'existe trace nulle part. Les granulations de Pacchioni ne constituent qu'une porte d'échange bien étroite et bien inconstante, puisqu'elles manquent chez l'enfant et chez beaucoup d'adultes.

Les espaces sous-arachnoïdiens communiquent d'une part avec les gaines adventicielles des vaisseaux des centres nerveux, et d'autre part avec les fentes lymphatiques des nerfs crâniens et rachidiens. Mais à l'état physiologique ces canaux n'ont rien de comparable à des vaisseaux largement ouverts à une circulation active, leur cavité est purement virtuelle ; leur disposition mérite cependant qu'on s'y arrête un moment.

On sait que les vaisseaux, en plongeant dans les centres nerveux, invaginent la pie-mère et s'en font des gaines, qu'on peut suivre jusqu'aux plus fines ramifications vasculaires. Alzheimer a voulu systématiser la structure de ces gaines : il y distingue un espace lymphatique adventiciel compris entre le feuillet externe de l'adventice et la paroi vasculaire, et un espace périvasculaire proprement dit, en dehors de l'adventice, entrant en communication directe avec les espaces intercellulaires de la substance nerveuse. Une conception analogue a été proposée par Sicard. « Cette subdivision des gaines est surtout réalisée au niveau des vaisseaux d'un certain calibre. Pour les capillaires, elle cesse d'être valable. En outre la barrière adventicielle ne réalise pas une ligne continue. Elle a généralement une structure feuilletée, discontinue, et les éléments névrogliques et mésodermiques peuvent sans difficulté la franchir dans les deux sens... On retrouve des produits dégénératifs dans toute l'étendue des espaces vasculaires... » (I. Bertrand.) Le fait à retenir est que les gaines lymphatiques s'ouvrent dans des espaces sous-arachnoïdiens, et qu'elles peuvent donc constituer une voie d'apport au liquide céphalo-rachidien de substances

provenant de l'intimité des tissus nerveux. Mais à ce propos on peut faire remarquer, et c'est une idée sur laquelle insiste Mestrezat, que l'étroitesse des gaines périvasculaires et leur longueur sont telles que la circulation du liquide doit y être pratiquement nulle, à l'état physiologique, et qu'il peut y avoir de très notables différences dans la composition de son contenu d'un point à un autre du trajet de la même gaine : c'est-à-dire que des modifications profondes de celle-là pourraient ne pas atteindre le liquide céphalo-rachidien.

Pour les nerfs rachidiens il existe des communications purement capillaires entre l'espace sous-arachnoïdien et les fentes lymphatiques des troncs nerveux. Il n'en est pas de même au niveau des nerfs crâniens : la gaine du nerf optique fait communiquer assez librement l'espace sous-arachnoïdien avec la cavité orbitaire, et chaque rameau du nerf olfactif est accompagné d'un manchon méningé qui arrive au contact du chorion de la pituitaire. Ces deux gaines paraissent constituer une voie de drainage importante du liquide céphalo-rachidien, comme d'ailleurs elles peuvent en être une voie d'infection.

Le liquide ventriculaire est partout en contact avec l'épithélium épendymaire, mais celui-ci se présente sous deux aspects un peu différents :

1° Sur la paroi des ventricules c'est un épithélium cylindrique reposant directement sur le tissu nerveux. Il semble qu'il existe des fentes lymphatiques pénétrant la substance nerveuse, mais elles n'ont pas de structure anatomique définie.

2° Au niveau des plexus choroïdes, l'épithélium épendy-

naire présente une structure histologique à type sécrétoire. Euzière et Grynfeldt ont retrouvé chez l'homme une bordure en brosse et des cils vibratiles, et ont confirmé, en les précisant, les constatations de Pettit et Girard sur les figures de sécrétion, que montre cet épithélium suivant son état d'activité ou de repos. Il repose sur les volumineux capillaires, qui, avec un grêle squelette conjonctif, constituent les villosités des plexus. L'immense superficie de ceux-ci, jointe à ces particularités morphologiques, nous montre indiscutablement la part importante qu'ils prennent à l'élaboration du liquide céphalo-rachidien.

PHYSIOLOGIE

La physiologie de la circulation du liquide céphalo-rachidien nous retiendra plus longtemps, car elle a bénéficié en ces dernières années d'une série de recherches expérimentales sur l'animal, sur l'homme normal et sur les malades.

Nous étudierons tout d'abord la circulation du liquide dans la cavité des méninges spinales, où elle ne prête qu'à peu de discussion. Ensuite, nous entreprendrons l'étude du liquide dans la cavité crânienne ; nous serons amenés successivement à envisager sa production, sa résorption, ses voies de circulation, en terminant par l'exposé de la question de la circulation lymphatique des centres nerveux dans ses rapports avec la pathologie du liquide céphalo-rachidien, tel que nous le donne, en clinique, la ponction lombaire.

CIRCULATION DANS LE CANAL RACHIDIEN

On a cru longtemps que le liquide spinal s'écoule lentement du rachis vers la cavité crânienne, car on avait constaté le passage plus rapide dans la direction ascendante des substances injectées sous l'arachnoïde. Récemment, Cestan, Riser et Laborde ont montré qu'à l'état normal, chez l'homme, il n'y a pas de courant spontané

ascendant du liquide rachidien : de l'iodure de potassium injecté dans la région lombaire, sur un sujet assis, ne diffuse qu'à l'état de traces infimes dans la région cervicale. Ils en voient une autre preuve dans la clarification progressive du liquide à mesure de son écoulement, quand on ponctionne un sujet ayant une méningite limitée à l'arachnoïde lombaire.

Réciproquement ces auteurs ont montré que, chez un sujet rigoureusement immobile, des colorants injectés dans le crâne (sans provoquer d'hypertension) ne pénètrent pas dans le rachis au-delà du huitième segment cervical de la moelle.

Il n'en est évidemment pas de même au cours des mouvements, des efforts, de la toux qui soumettent le liquide céphalo-rachidien à un brassage énergique. Au repos, les seuls facteurs qui entrent en jeu pour mêler les liquides, sont la diffusibilité propre des substances qui s'y dissolvent, et les pulsations des centres nerveux. On sait, en effet, que F. Franck, plaçant une aiguille à pavillon hémodynamométrique dans la région occipito-atloïdienne, a mis en évidence des oscillations du liquide, synchrones au pouls : elles sont déterminées par la dilatation du cerveau qui suit chaque systole cardiaque, et qui, en même temps qu'elle vide les sinus veineux, chasse de la boîte crânienne, inextensible, une petite quantité de liquide céphalo-rachidien ; celui-ci distend les méninges spinales dans leur atmosphère graisseuse et vasculaire : c'est là la cause principale du mélange du liquide rachidien avec le liquide encéphalique.

Quand on injecte des émulsions colorées sous l'arach-

noïde lombaire, on constate qu'une partie des particules étrangères s'infiltré dans les gaines périnasculaires de la moelle, et spécialement au niveau des sillons collatéraux antérieurs et postérieurs ; de là, elles s'introduisent dans le canal épendymaire et remontent vers le bulbe (Sicard). Les substances injectées dans l'épaisseur de la moelle ont le même sort et sont éliminées par l'épendyme, comme l'a montré Guillaïn dans son travail sur la circulation lymphatique de la moelle. On peut donc admettre que le canal épendymaire représente la voie lymphatique principale de la moelle et de ses enveloppes.

Accessoirement on voit, en cas d'injection sous-arachnoïdienne, une élimination se faire par les veines rachidiennes à travers les trous de conjugaison.

EN RÉSUMÉ :

Il ne semble pas que le liquide rachidien reçoive beaucoup de matériaux empruntés à l'activité du tissu médullaire.

COMMUNICATIONS ENTRE LES VENTRICULES ET LES ESPACES SOUS-ARACHNOIDIENS

Nous avons vu que dans la boîte crânienne le liquide céphalo-rachidien est logé dans deux cavités très différentes par leur disposition et la structure de leurs parois. Un premier point à fixer est la possibilité de communications entre elles.

Bien que tous les anatomistes n'aient pas admis la libre communication entre le quatrième ventricule et l'espace sous-arachnoïdien par les trous de Magendie et de

Luschka, il y a longtemps que l'expérimentation et la clinique ont prouvé que ces orifices existent et sont faciles à franchir **dans l'un et l'autre sens**. La démonstration en a été faite avec des solutions colorées et aussi avec des masses gélatineuses non diffusibles (Key et Retzius ; Dietrich).

Sicard, en 1899, avait vu de l'huile injectée sous l'arachnoïde lombaire atteindre les ventricules. De nos jours, enfin, l'injection d'air par cette voie est utilisée pour la radiographie des ventricules cérébraux.

Toutes ces constatations ont été faites avec des injections à doses massives ou sous forte pression ; nous verrons que dans les conditions normales les liquides ventriculaire **et sous-arachnoïdien** ne se mélangent pas toujours facilement.

Auparavant, nous étudierons la sécrétion du liquide ventriculaire.

CHAPITRE II

Le liquide ventriculaire

ORIGINE DU LIQUIDE VENTRICULAIRE

Une série de faits établissent aisément que le liquide ventriculaire est exsudé par les plexus choroïdes.

En clinique, la preuve en est donnée par la production d'hydrocéphalie par obstruction mécanique de l'aqueduc de Sylvius. On admet généralement que la distension des ventricules est due à l'accumulation de la sécrétion normale du liquide céphalo-rachidien. Personnellement, nous nous demandons si chez les hydrocéphales il n'y a pas déjà une hypersécrétion pathologique, et cela aussi bien en cas d'obstruction d'origine inflammatoire méningitique que dans les compressions de l'aqueduc de Sylvius par tumeurs cérébrales : l'hydrocéphalie observée dans ce dernier cas serait comme l'hypertension intracrânienne elle-même due à l'hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien par les plexus choroïdes.

Diverses affections des plexus choroïdes donnent naissance à de l'hydrocéphalie : tumeurs, sclérose, hypertrophie. On peut en rapprocher les constatations de Milian qui note de l'hypertension intracrânienne à la suite d'injection d'encre de Chine dans la carotide interne, et, à l'autopsie, put en retrouver des granulations fixées dans les plexus.

Le cathétérisme de l'aqueduc de Sylvius donne issue à un courant de liquide céphalo-rachidien. Inversement, dans un cas d'hydrocéphalie par obstruction ventriculaire, Dandy et Blackfan n'ont pu avoir plus de 5 centimètres cubes de liquide à la ponction lombaire.

Nous verrons plus loin les expériences qui démontrent qu'une soustraction importante de liquide rachidien par ponction lombaire **est compensée** par une sécrétion abondante des plexus choroïdes ; mentionnons seulement l'intensité qu'elle peut prendre en cas de fistule accidentelle : l'écoulement peut se mesurer par litres.

EN RÉSUMÉ :

Les plexus choroïdes sécrètent le liquide céphalo-rachidien, et de leur hypersécrétion résulte l'hypertension intracrânienne.

ÉCOULEMENT NORMAL DU LIQUIDE VENTRICULAIRE

Si on ne peut fixer de limites à la sécrétion du liquide céphalo-rachidien dans les cas pathologiques que nous venons de rapporter, la sécrétion normale des plexus est

au contraire des plus réduites, et le courant qui sort de l'aqueduc de Sylvius est très faible.

Une première démonstration en est donnée par la possibilité de **faire pénétrer** assez facilement une injection sous-arachnoïdienne dans les ventricules, et par le fait que le colorant injecté arrive au contact même des plexus, au point de les colorer (Sicard, Lafora) : c'est donc que le courant du liquide est bien peu intense, puisqu'il ne repousse pas une substance aussi peu diffusible que l'encre de Chine.

Au contraire, des expériences de Dandy et Blackfan, de Frazier et Peel, et des leurs, Stern et Gautier concluent à l'existence d'une sécrétion permanente et abondante des plexus. Dans ces expériences, l'injection intraventriculaire d'un colorant est toujours suivie de coloration de l'espace sous-arachnoïdien en deux à cinq minutes, alors que l'expérience inverse ne réussit que rarement, ou seulement quand l'injection est volumineuse. Nous leur objecterons qu'étant donné le petit volume des ventricules, et l'absence de cloisonnements multiples, le colorant peut y diffuser très rapidement et s'échapper par l'aqueduc de Sylvius, seul chemin ouvert devant lui, — alors que la même quantité injectée dans l'espace sous-arachnoïdien, très cloisonné, a d'autant moins de chance de pénétrer dans l'orifice du quatrième ventricule, que celui-ci est plus étroit et que le colorant se diluera davantage et pourra diffuser dans des directions plus variées. En outre, toutes ces constatations étaient faites sous l'anesthésie à l'éther, ou très peu de temps après ; on est donc en droit de supposer qu'il y a eu alors hypersécrétion

des plexus, car c'est l'action de l'éther qui a permis à Pettit et Girard de démontrer l'activité sécrétoire de l'épithélium des plexus. Enfin, nous ne savons pas si les substances injectées, qui étaient généralement irritantes pour les centres nerveux, n'amenaient pas une hypersécrétion des plexus.

Cestan, Riser et Laborde ont repris cette étude en se mettant à l'abri de toutes ces causes d'erreur. Quand on injecte dans la corne occipitale du rouge neutre, colorant peu diffusible, on peut en trouver dans le liquide rachidien au bout de deux ou trois heures, mais il y est vingt fois plus dilué que dans le liquide ventriculaire.

Sur un homme, couché horizontalement, dès qu'on a retiré 5 à 6 cm. de liquide, le piston de la seringue est retenu, et revient sur lui-même si on l'abandonne. Si on détache la seringue après avoir aspiré 6 ou 7 cmc. de liquide, on entend le sifflement de l'air qui reflue dans le ventricule à travers l'aiguille restée en place. Les pulsations normales du liquide ventriculaire disparaissent quand on a retiré 4 à 5 cmc. de liquide ; il faut de 6 à 10 minutes pour qu'elles reprennent, ce qui donne une indication sur la rapidité de la sécrétion (40 cmc. à l'heure !) après une aspiration ; le chiffre normal doit être encore plus faible. « Par contre », écrivent ces auteurs, « l'évacuation du liquide lombaire détermine un courant artificiel qui entraîne le réactif introduit dans le ventricule. »

Solomon, Thomson et Pfeiffer, qui ont travaillé parallèlement la même question, arrivent à des conclusions analogues à celles de Cestan, Riser et Péres que nous reproduisons ci-dessous.

EN RÉSUMÉ :

« Il n'y a pas de circulation rapide et continue du liquide céphalo-rachidien, tout au moins à l'état physiologique et en dehors de toute sécrétion compensatrice. »

INDEPENDANCE RELATIVE DU CONTENU
DES VENTRICULES

Les constatations précédentes au sujet de la faible intensité du courant ventriculaire sont étayées par une série d'observations cliniques qui montrent l'indépendance des liquides ventriculaires et sous-arachnoïdiens.

Il est banal de rencontrer au cours des méningites cérébro-spinales des différences notables entre eux ; bien qu'on ne s'attarde guère à faire la preuve de leur libre communication, il ne doit y avoir ni fausses membranes, ni adhérences faisant obstacle à leur mélange, car elles manquent généralement à l'autopsie.

Plus démonstratives sont les observations faites par ponction ventriculaire chez des paralytiques généraux ou des syphilitiques cérébraux, accumulées par plusieurs auteurs au cours de ces dernières années : elles établissent indiscutablement l'indépendance de composition des liquides ventriculaire et sous-arachnoïdien chez ces malades. Dans la moitié des cas, à peu près, le liquide ventriculaire est plus voisin de la normale, et il est exceptionnel qu'il soit plus altéré que le liquide rachidien.

Résumons les faits dans l'ordre chronologique :

2 observations de Katka (1913), qui trouve la réaction de B. W. plus accusée dans le liquide spinal.

1 observation de Sharpe (1915) : par exception le liquide ventricule contient plus de cellules que le spinal.

2 observations de Knapp (1916) avec B. W. négatif dans le ventricule seulement .

3 observations de Skoog et Menninger (1919), analogues aux précédentes.

4 observations des mêmes auteurs avec liquide ventriculaire normal.

4 observations sur 5 de Dahlstrom et Wideroë (1921) avec B. W. négatif dans le ventricule et positif dans le liquide spinal, mais les autres altérations parallèles.

16 observations de Cestan, Riser et Péres (1924) se décomposent ainsi :

3 fois liquide ventriculaire normal, alors que spinal altéré.

3 fois liquide ventriculaire sans hyperalbuminose, ni lymphocytose, mais avec benjoin et B. W. positifs, alors que le liquide spinal présente ces quatre altérations.

8 fois modifications parallèles des deux liquides.

2 fois altérations un peu plus marquées pour le liquide ventriculaire.

Les différences constatées ne tenaient pas à l'oblitération de l'aqueduc de Sylvius :

Dahlstrom et Wideroë l'ont vérifié par injection d'air par voie lombaire et dans d'autres cas par injection dans le ventricule d'un colorant, qu'ils retrouvaient dans le liquide rachidien ; Cestan, Riser et Péres l'ont fait par injection lombaire d'une quantité notable de liquide rachidien ioduré, qui refluaait immédiatement dans le ventricule.

EN RÉSUMÉ :

Cela montre bien qu'une libre communication est possible entre les ventricules et l'espace sous-arachnoïdien, mais que spontanément les échanges ne se font pas par cette voie.

CHAPITRE III

Le liquide sous-arachnoïdien

ORIGINE DU LIQUIDE SOUS-ARACHNOÏDIEN

Tout ce que nous venons de rapporter montre que le liquide ventriculaire s'écoule en petite quantité dans l'espace sous-arachnoïdien. Est-ce là la seule source du liquide céphalo-rachidien ?

Frazier fait remarquer que quand on dénude l'écorce cérébrale, et qu'on en isole soigneusement un segment, on voit du liquide céphalo-rachidien sourdre à sa surface : on peut en imaginer trois origines :

— une exsudation de liquide hors des vaisseaux, au niveau de leur gaines lymphatiques, c'est l'opinion de Frazier ;

— une transsudation du liquide ventriculaire à travers le cerveau ;

— un écoulement de la lymphe cérébrale.

1°. De ces trois éventualités, la première paraît bien établie ; il est vraisemblable qu'elle peut, à l'occasion, fournir un débit important comparable par sa composition au liquide exsudé par les plexus choroïdes.

2°. Le second mode, transcérébral, ne peut certainement donner lieu qu'à un écoulement minime extrêmement lent, d'un liquide profondément modifié par son contact avec les éléments nerveux ; c'est dire que le liquide qui atteindra ainsi l'espace sous-arachnoïdien se confond avec la lymphe cérébrale.

3°. Quant à cette dernière, sa nature et sa circulation restent un des problèmes les plus obscurs de la physiologie nerveuse : il est probable que le liquide ventriculaire et la sérosité exsudée des vaisseaux contribuent tous deux à former le liquide interstitiel qui baigne les cellules nerveuses. Nous verrons, plus loin, comment circule cette lymphe : **disons tout de suite** qu'elle paraît se déverser principalement dans les espaces sous-arachnoïdiens.

EN RÉSUMÉ :

Le liquide céphalo-rachidien est produit en majeure partie par les plexus choroïdes, et reçoit accessoirement un apport cortical venant des vaisseaux et de la lymphe nerveuse.

CIRCULATION SOUS L'ARACHNOÏDE CRANIENNE

Quand on étudie la diffusion des colorants injectés dans les espaces sous-arachnoïdiens de la boîte crânienne, on constate que c'est au voisinage du bulbe que le mélange est le plus rapide ; ce sont les injections faites par l'es-

pace alloïdo-occipital qui diffusent le plus vite et le plus loin. On le comprend aisément, si on se rappelle la large dimension du confluent postérieur qu'on injecte ainsi, et ses communications faciles avec le confluent supérieur et les deux confluent de la base. De plus, au niveau de ceux-ci les gros troncs artériels assurent par leurs pulsations le brassage du liquide, malgré l'obstacle des nombreux filaments qui cloisonnent les espaces sous-arachnoïdiens.

La méthode des injections colorées établit l'existence à la base du crâne d'un courant qui entraîne le liquide céphalo-rachidien d'arrière en avant : en une demi-heure à une heure toute la région est teintée après une injection occipitale. Ce courant aboutit aux gaines des nerfs optiques et olfactifs, et des courants accessoires remontent dans la vallée de Sylvius et les principales scissures.

Au contraire, au niveau de la convexité du cerveau le liquide ou bien est immobile, ou bien est faiblement résorbé sur place : les colorants injectés à distance n'y parviennent que très lentement, et injectés dans cette région, ils s'y accumulent presque sans diffuser.

CHAPITRE IV

Résorption du liquide céphalo-rachidien

VOIES D'ÉCOULEMENT DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Tout ce que nous avons dit sur la circulation du liquide sous-arachnoïdien montre qu'il est soumis à une résorption continuelle. Nous l'avons vu, en effet, entraîner colorants solubles et particules étrangères dans les gaines des nerfs et des vaisseaux de la base ; les veines de la dure-mère, les granulations arachnoïdiennes, les granulations de Pacchioni sont les voies afférentes les plus ordinaires ; elles suffisent à l'état physiologique.

Les possibilités de résorption dépassent de beaucoup les besoins ordinaires : ainsi Frazier a pu injecter en moins de deux heures des quantités variant de 500 à 1.000 cmc. d'eau salée sous l'arachnoïde du chien ; la plupart des corps solubles, colorants ou sels passent en quelques instants dans le sang (une à trois minutes).

Au contraire, on n'a jamais constaté de résorption certaine du liquide ventriculaire au niveau des plexus. Il est vrai que la plupart des expériences ont été faites sur des hydrocéphales dont les plexus sont altérés. Cependant Frazier, comprimant l'aqueduc de Sylvius, n'a vu un colorant aussi diffusible que la phénolsulfonephthaléine ne passer des ventricules dans la circulation générale qu'à l'état de traces indosables. Quand l'aqueduc est perméable, le liquide ventriculaire le traverse pour être résorbé dans l'espace sous-arachnoïdien.

Un des facteurs qui conditionnent la résorption du liquide céphalo-rachidien est sa tension. On l'estime en moyenne à 60 à 120 millimètres d'eau chez un individu couché. Ce chiffre est très inférieur à celui de la pression du sang dans les artères et les capillaires ; très supérieur à celle des lymphatiques, la pression sous-arachnoïdienne est un peu plus élevée que la pression veineuse, condition suffisante pour permettre la résorption du liquide.

Gestan, Riser et Laborde ont récemment complété ces notions classiques par des mesures faites directement chez l'homme sur le liquide ventriculaire : la pression est sensiblement nulle dans les ventricules, en position horizontale ; elle augmente chaque fois que la pression veineuse s'élève (compression des jugulaires, injection d'adrénaline, inhalation de nitrite d'amyle). A noter l'inactivité de la théobromine, de la caféine et de la pilocarpine, qui ne modifient pas la pression vasculaire.

C'est donc la tension du sang dans les veines qui régit la pression du liquide céphalo-rachidien, et sa résorption.

EPURATION DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Dans ce qui précède, nous n'avons eu en vue que la résorption du liquide normal, c'est-à-dire composé uniquement d'eau et de substances aisément dialysables. Nous devons étudier maintenant comment se fait l'élimination des autres corps qu'il peut contenir à l'état pathologique. Ce travail d'épuration comporte la destruction et la résorption des particules étrangères, microbes, leucocytes, hématies, et des substances protéiques qui proviennent de leur désintégration, ou des lésions méningo-encéphaliques.

Au niveau des ventricules on pourrait croire que l'épuration est un phénomène purement mécanique, le liquide céphalo-rachidien exsudé par les plexus, chassant le contenu ventriculaire dans les espaces sous-arachnoïdiens. Pourtant le **fait que les colorants solubles** injectés dans les ventricules teintent les plexus choroïdes (Lafora), et que les particules étrangères se groupent autour d'eux ou même s'y incrustent (Sicard), indique qu'ils peuvent contribuer à l'épuration du liquide ventriculaire : c'est l'opinion de Sicard, qui les considère comme servant de ganglions lymphatiques aux centres nerveux. La démonstration définitive en a été donnée récemment par Cestan, Riser et Laborde en étudiant la répartition d'un mélange colorant à base de ferrocyanure de potassium et de citrate de fer ammoniacal isotonique, parfaitement inoffensif : l'injection faite chez l'homme, six heures avant la mort, avait rempli surtout les veines des plexus choroïdes, à l'exclusion de toute autre partie de ceux-ci, sauf la base

des cellules épendymaires ; les autres veines infra-ventriculaires (la veine de Galien) avaient aussi résorbé le colorant.

EPURATION DU LIQUIDE SOUS-ARACHNOÏDIEN

Quant au liquide sous-arachnoïdien, on peut dire que toutes les veines participent à son épuration. Au niveau de la moelle on voit des particules étrangères s'éliminer d'un côté par les veines rachidiennes qui les drainent vers les trous de conjugaison, et d'autre part atteindre le canal épendymaire en suivant les gaines périvasculaires. Au niveau du crâne toutes les veines de la dure-mère participent à l'élimination des corps étrangers, sauf peut-être les granulations de Pacchioni et le sinus longitudinal. Enfin les gaines lymphatiques des nerfs de la base, celle de l'olfactif en particulier, ont un rôle important : on retrouve les granulations d'encre de Chine tout le long des rameaux du nerf, jusque sous la muqueuse pituitaire ; les enveloppes du nerf optique en conduisent dans le tissu rétro-bulbaire de l'orbite.

Nous terminerons cette étude de l'épuration du liquide céphalo-rachidien par celle du rôle des gaines lymphatiques des vaisseaux du cortex. A l'état physiologique leur fonction d'élimination est très modérée. Binswanger et Berger notaient que le carmin injecté sous l'arachnoïde crânienne du chien ne pénètre que d'une manière tout à fait insignifiante dans la partie la plus superficielle de l'écorce par les gaines périvasculaires. Plusieurs auteurs ont vu le cortex se teinter plus ou moins dans des expériences analogues. Cestan, Riser et Laborde, dans le cas

cité plus haut, voient le colorant ne pénétrer qu'à un millimètre de profondeur ; les granulations sont disséminées entre les cellules, et tendent à se rapprocher des vaisseaux.

Au contraire, à l'état pathologique, spécialement quand le traumatisme est violent ou la pression crânienne très forte, les gaines deviennent le principal agent d'épuration du liquide céphalo-rachidien : le fait est bien connu depuis les constatations de Milian, qui en 1904 montra les gaines bourrées d'hématies, à la suite d'une hémorragie méningée. Il est probable que indépendamment de phénomènes d'adhérences et d'auto-agglutination des hématies, l'accumulation de celles-ci dans les gaines est due à l'afflux de liquide céphalo-rachidien activement résorbé par les veines de l'écorce.

CHAPITRE V

Circulation lymphatique des centres nerveux

LES VOIES LYMPHATIQUES

Dans l'ensemble les ventricules sont plus spécialement adaptés à la production du liquide céphalo-rachidien neuf, tandis que l'espace sous-arachnoïdien en effectue la résorption et l'épuration.

Quelles sont les relations du liquide céphalo-rachidien avec la circulation lymphatique des centres nerveux ?

On sait qu'il n'existe pas de vaisseaux lymphatiques canaliculés indépendants, et qu'en dehors des gaines périvasculaires, qui sont bien limitées par les parois endothéliales, il n'existe dans la substance nerveuse que des fentes lymphatiques ou espaces intercellulaires, que Mott a vu déboucher dans les gaines des vaisseaux.

LE SENS DE LA CIRCULATION

La perméabilité des fentes lymphatiques est facile à étudier sur le vivant.

Dans des conditions voisines de l'état physiologique les substances injectées sous l'espace sous-arachnoïdien ne pénètrent guère dans le cerveau ; les colorants solubles très diffusibles teignent la couche superficielle de l'écorce, comme l'ont constaté tous les auteurs qui ont étudié cette question. Les résultats sont un peu variables suivant la substance injectée, ainsi les grains volumineux du carmin restent dans les gaines périvasculaires, et le trypan-bleu colore les cellules nerveuses elles-mêmes. Avec des injections fortes, Stern et Gautier ont pu voir certaines substances passer à travers l'écorce cérébrale jusque dans les ventricules. Des recherches histologiques de Bujard ont complété leurs constatations expérimentales faites sur le cobaye ; elles ont montré que la pénétration du ferrocyanure dans les ventricules s'étaient faites en des points très limités, écorce interhémisphérique, face ventrale du lobe frontal, dont la minceur est extrême chez le cobaye. -

Les expériences anciennes de Bruno avaient montré que des colorants injectés dans l'épaisseur du parenchyme cérébral arrivent dans l'intérieur des ventricules. Elles sont à rapprocher des travaux de Guillaumin sur la circulation lymphatique de la moelle : il a observé le même cheminement dans la direction centripète des substances injectées en plein tissu nerveux, et il a mis en évidence dans la disposition des espaces lymphatiques, le rôle du squelette névrotique, dont on sait les connexions étroites avec l'épithélium épendymaire.

La possibilité d'une filtration lymphatique de dehors en dedans, c'est-à-dire de la substance cérébrale vers les ventricules, et à travers la membrane épendymaire, est donc

bien établie, **non seulement** pour des substances solubles et très diffusibles, mais aussi pour des corps, comme le ferrocyanure de potassium, ou les grains de l'encre de Chine, **qui ne peuvent** passer de la circulation générale dans le liquide céphalo-rachidien.

Par contre, la circulation de dedans en dehors a été discutée.

Nous avons vu que Frazier, injectant de la phénolsulfonephtaléine dans les ventricules après l'oblitération de l'aqueduc de Sylvius, n'en trouve au bout de deux heures que des traces insignifiantes dans la circulation.

Stern et Gautier ont repris cette question en détail avec diverses solutions, sels, alcaloïdes, etc., en analysant le liquide rachidien en divers points, ou en étudiant les symptômes d'irritation des différentes parties du cerveau sous l'influence des corps expérimentés. Ils concluent qu'une substance injectée dans les ventricules passe dans la masse cérébrale et peut atteindre les régions les plus superficielles de l'écorce ; c'est dire qu'elle peut arriver dans le liquide sous-arachnoïdien.

Von Monakow, cité par Stern et Gautier, conçoit le liquide céphalo-rachidien comme secrété dans les plexus choroïdes puis pénétrant la substance nerveuse par les fentes lymphatiques de la paroi des ventricules, pour aboutir finalement à l'espace sous-arachnoïdien, soit directement, soit par l'intermédiaire des gaines périvasculaires.

ECHANGES ENTRE LE LIQUIDE ET LES CENTRES

Il est probable, cependant, d'après l'ensemble des expé-

riences relatées par les divers auteurs, que si les parties du parenchyme nerveux en contact immédiat avec le liquide céphalo-rachidien peuvent avoir des échanges avec lui, toutes les autres régions du cerveau n'ont d'échanges lymphatiques qu'avec le sang des vaisseaux, du moins à l'état physiologique.

Nous pensons avec Mestrezat, qu'à l'état normal, il n'arrive que très peu de lymphe dans les espaces sous-arachnoïdiens ; mais nous croyons qu'il n'en est pas toujours ainsi, et, comme nous le montrerons plus loin, nous pensons que la disposition même des gaines périvasculaires favorise les décharges brusques de lymphe dans le liquide céphalo-rachidien chaque fois qu'une perturbation quelconque vient provoquer des mouvements vasomoteurs.

Remarquons que, éminemment adapté à la conservation des éléments histologiques les plus fragiles (Fleig), le liquide céphalo-rachidien, en circulant dans les espaces intercellulaires, pourra suppléer à des défaillances temporaires et limitées de la circulation.

FONCTIONS DES GAINES PERIVASCULAIRES

Dans tout ce qui précède il n'est pour ainsi dire pas un chapitre où nous n'ayons été amené à parler des gaines lymphatiques des vaisseaux. Elles nous sont apparues tout d'abord comme capables de sécréter d'une façon accessoire du liquide c. r. ; ensuite, nous les avons vues chargées d'épurer les espaces sous-arachnoïdiens, de les débarrasser au moins des particules étrangères, et probablement de résorber le liquide lui-même ; enfin, si on en croit leur disposition anatomique, elles sont les canaux

lymphatiques des centres nerveux et drainent les espaces intercellulaires ; bien plus, elles sont peut-être aussi chargées de la résorption de la lymphe ; il est en effet probable, étant donné la longueur et l'étroitesse des gaines, que dans bien des cas la lymphe n'atteint pas le liquide c. r. ou n'y arrive que notablement modifiée par ses échanges avec le sang des vaisseaux contenus dans les gaines.

Il semble bien que les gaines lymphatiques soient capables de remplir tour à tour ces divers rôles, dans les échanges qui se font entre le liquide c. r., le sang, et les centres nerveux. Cette variabilité même gêne un peu nos tendances finalistes : si bien que personnellement, nous sommes tentés de ne considérer ces fonctions d'échange que comme secondaires. Nous admettrions plus volontiers que la fonction première des gaines lymphatiques est de constituer une sorte de séreuse de glissement autour des vaisseaux, et que leur formation est due aux variations incessantes de calibre de ceux-ci dans un tissu mou et sans élasticité. Il y aurait là quelque chose de comparable à la formation des bourses séreuses dans le tissu cellulaire au niveau de points soumis à des frictions répétées. Les pulsations vasculaires sont facilitées et amorties par le liquide adventiciel, qui, chassé par la vasodilatation, revenant en cas de vasoconstriction, compense les mouvements d'expansion ou de retrait des vaisseaux : ainsi se trouve protégée la substance nerveuse dont l'extrême sensibilité et la fragile architecture s'accommoderaient mal de tiraillements continuels. C'est simplement en raison de leur présence dans la profondeur du cerveau, où elles se trouvent en relation avec les espaces intercellulaires que les gaines

se trouvent appelées à remplir le rôle de collecteurs lymphatiques.

VARIATIONS GENERALES DE LA CIRCULATION LYMPHATIQUE

Bien qu'aucune démonstration rigoureuse n'en ait été faite, on peut admettre que, si la circulation est calme, des échanges se font dans les gaines entre les vaisseaux et la lymphe, de telle sorte qu'il n'arrivera dans les espaces sous-arachnoïdiens, qu'une lymphe très pure sensiblement équivalente à du liquide c. r. neuf, secrété par les vaisseaux du cortex.

Mais qu'un afflux lymphatique important survienne, beaucoup de substances habituellement résorbées dans les gaines atteindront les espaces sous-arachnoïdiens ; de même une vasodilatation soudaine refoulera en masse la lymphe vers l'arachnoïde.

Réciproquement enfin, une brusque hypertension intracrânienne provoquera le collapsus des vaisseaux et l'afflux du liquide c. r. dans les gaines ; il y entraînera les particules étrangères qu'il contient et elles s'y accumuleront, à mesure que la sérosité sera résorbée : c'est le cas pour les hémorragies méningées.

Conclusions sur la circulation du liquide céphalo-rachidien

EN RÉSUMÉ :

A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE :

Le liquide céphalo-rachidien exsudé par les plexus choroïdés, s'infiltrant à travers les espaces intercellulaires des centres nerveux, tend à passer dans les espaces sous-arachnoïdiens entraînant avec lui une partie de la lymphe nerveuse ; il est ensuite résorbé par les veines des méninges. Sa sécrétion, sa circulation, et sa résorption sont à l'état normal très réduites. L'apport des matériaux nutritifs aux tissus nerveux et l'élimination sont assurés par les vaisseaux. Le liquide c. r. a essentiellement un rôle mécanique de soutien, il assure l'équilibre des pressions et permet les variations de volume des centres nerveux. Sa composition est directement réglée par les plexus.

A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE :

Dès que survient un incident quelconque dans le système nerveux, les adaptations fonctionnelles les plus variées peuvent se produire : c'est ainsi que le liquide céphalo-rachidien pourra être tantôt sécrété, tantôt résorbé par les mêmes gaines périvasculaires. D'ordinaire,

l'exsudation au niveau des plexus s'intensifie, le liquide céphalo-rachidien circule activement et acquiert un rôle important dans l'élimination de tous les produits pathologiques ; l'espace sous-arachnoïdien fonctionne alors comme collecteur lymphatique des centres nerveux.

Toutes ces causes interviennent pour modifier plus ou moins la composition du liquide c. r. en y mélangeant la lymphe nerveuse ou les produits venant directement des lésions méningées et encéphaliques.

DEUXIEME PARTIE

Les constituants du liquide céphalo-rachidien

Dans la première partie de ce travail, nous avons démontré qu'à l'état pathologique le liquide c. r. est susceptible de recevoir les déchets de l'activité cellulaire des éléments histologiques du tissu nerveux.

Nous allons maintenant voir comment il est possible d'en faire la preuve par l'étude directe du liquide normal ou pathologique.

CHAPITRE PREMIER

Composition du liquide cephale-rachidien normal

NATURE DU LIQUIDE C. R. NORMAL

On sait que le liquide c. r. contient surtout du chlorure de sodium, une petite quantité de bicarbonate, des traces d'autres sels minéraux, du glucose, de l'urée, différentes substances organiques difficiles à doser et à identifier, et enfin, une petite proportion d'albumine.

Cette composition du liquide c. r. présente pour caractéristique essentielle d'être exactement isotonique avec le sérum sanguin. Mestrezat a démontré que cette isotonie est assurée par une haute teneur en chlorure de sodium (7 gr. 32) bien supérieure à celle du sang (6 gr.) ; il a en outre établi, que tous les autres sels du liquide c. r. pré-existent aussi dans le sang et s'y trouvent sensiblement au même taux, de même que l'urée.

De cette constatation, jointe à celle de la pauvreté en substances organiques à grosses molécules, Mestrezat

conclue que le liquide est le résultat d'une filtration *élective* du sérum sanguin au niveau des parois vasculaires, et il termine ainsi son exposé :

« On ne peut concevoir la composition du liquide c. r. autrement que par l'existence d'un processus de dialyse au niveau des plexus, epithelium générateur.

» Le milieu rachidien est *l'image fidèle* de la partie *dialysable* du plasma sanguin, le tonus étant rétabli par un afflux plus considérable de chlorure de sodium suivant la loi générale de l'équilibre moléculaire de l'organisme. »

Depuis la publication du travail où nous trouvons ces lignes (1912), M. Mestrezat a entrepris et réalisé une démonstration expérimentale directe de cette conception. Il a bien voulu nous en communiquer oralement les principaux résultats qui ont été exposés dans son mémoire, récemment couronné par l'Académie de Médecine, et dans un travail d'ensemble sur le point de paraître.

Sa méthode est la suivante : il fait *in vitro* ou *in vivo* des dialysats du sérum sanguin à travers des membranes de collodion, puis par analyse quantitative, il compare leur teneur en différents éléments minéraux (tels que phosphore, magnesium, calcium, etc.) avec celle du liquide c. r. : la concordance est remarquable, et avec des membranes bien choisies on arrive aux mêmes quantités d'albumine.

Ces résultats montrent que le liquide céphalo-rachidien n'échappe pas aux lois générales de la perméabilité des membranes ; c'est là un fait intéressant, non seulement au point de vue de la physiologie et de la biologie générale, mais encore en clinique, car nous aurons le droit

d'interpréter certaines modifications de la composition du liquide comme l'indice d'une altération des vaisseaux qui entrent en contact avec lui.

VARIATIONS LOCALES DE LA COMPOSITION DU LIQUIDE

Dès leurs premières recherches, Widal et Ravaut ont remarqué une certaine variabilité dans la composition du liquide céphalo-rachidien au cours de son écoulement pendant la ponction lombaire, les liquides pathologiques tendant généralement à se rapprocher progressivement de la normale. Ce fait a été constaté par de nombreux auteurs (Sicard, Walter, Fischer, Weinberg, Eskuchen, Jacobi) ; il ne peut s'expliquer que par des différences de composition du liquide suivant les régions (du moins tant qu'on ne dépasse pas une soustraction de 30 cmc., car, à partir de ce moment, il se fait une intense sécrétion ventriculaire de liquide neuf qui peut arriver jusqu'à l'aiguille).

Les variations portent sur la teneur en cellules et en albumine : elles peuvent mettre en évidence des lésions méningées locales ; à propos de la libre communication des ventricules et des espaces sous-arachnoïdiens, nous avons relaté les observations les plus caractéristiques de différence entre le liquide ventriculaire et le liquide spinal.

Mais nous devons ici rapporter les constatations faites par Cestan, Riser et Laborde, sur l'homme normal, dans des conditions qui paraissent éviter la plupart des causes d'erreur.

Comparant les deux liquides, ils notent des différences

constantes, sauf en ce qui concerne les chlorures et urée qui sont en quantités égales. Dans un exemple choisi comme type moyen entre 20 sujets normaux, ils ont trouvé :

Dans le ventricule		Dans le rachis	
Albumine.....	0 gr. 10		0 gr. 30
Réaction de la globuline, infime..			faible.
Lymphocytes.....	0,1		3
Glucose.....	0,65		0,45

Les auteurs ne proposent pas d'explication des différences constatées. Elles sont en rapport avec l'importance de la circulation capillaire au niveau des plexus, même au repos, et le rôle actif de ceux-ci dans l'épuration du liquide ventriculaire. Ces constatations tendent donc à confirmer le passage dans le liquide céphalo-rachidien d'une certaine quantité de lymphes qui n'a pas été complètement purifiée dans les gaines périvasculaires. Elle entraîne avec elle les déchets de la nutrition des cellules nerveuses et les produits de cette désintégration continue, dont les histologistes ont démontré l'existence à l'état physiologique.

CHAPITRE II

Modifications du liquide C. R. dans quelques affections nerveuses

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DU GLUCOSE RACHIDIEN

L'étude des variations de glucose dans les diverses affections ne nous apprend rien de précis sur l'état des centres nerveux, car la concentration de ce corps dans le liquide céphalo-rachidien est surtout réglée par l'état des méninges elles-mêmes.

Les points les plus solidement établis sont les suivants :

— Dans tous les cas d'inflammations aiguës avec présence de microbes ou de cellules en grand nombre, dans l'espace sous-arachnoïdien, le sucre diminue : il baisse d'autant plus que l'infection est plus aiguë.

— Le sucre rachidien tend à s'élever chaque fois qu'il y a hyperglycémie dans les infections aiguës (n'atteignant pas directement les méninges), les intoxications, dans le

diabète surtout, et aussi en cas d'épine irritative agissant sur la glycorégulation (tumeur cérébrale, encéphalite).

— Enfin toutes les causes de forte congestion méningée, qui augmente la perméabilité vasculaire, déterminent de l'hyperglycorachie, à condition qu'il n'y ait pas en même temps infection du liquide ou réaction cytologique notable : c'est le cas pour nombre d'affections inflammatoires des centres nerveux dont les foyers restent cantonnés dans la profondeur, sans contact avec les méninges (abcès, encéphalite épidémique, etc.) ; à ce point de vue, l'irritation méningée provoquée par la rachianesthésie agit de même (Mestrezat).

La recherche du sucre rachidien ne peut donc démontrer directement l'existence d'une lésion nerveuse ; peut-être le pourra-t-on après une étude complète des rapports existant **entre le sucre** dialysable du sang, le sucre du liquide ventriculaire et celui du liquide sous-arachnoïdien.

L'ALBUMINE RACHIDIENNE : SA SIGNIFICATION

C'est du côté de l'albumine rachidienne que nous trouverons les renseignements les plus intéressants.

Rappelons brièvement les phases successives de son étude. Les premières recherches cliniques sont consignées dans les thèses de Wolf, Monod et Léri. Les mémoires de Widal, Sicard et Ravaut, et de Guillaïn et Parent, montrent l'importance de l'hyperalbuminose.

A cette époque, on se contentait de l'apprécier par l'intensité du louche obtenu par simple ébullition du liquide;

la constatation d'un trouble important était l'indice d'une infection organique grave.

Malgré les nombreux travaux publiés depuis sur l'albumine rachidienne et les nombreuses réactions qui ont été proposées, Dujardin écrivait récemment (1921) : « Bien que la nature exacte de la réaction de Ravaut ne soit pas établie, nous lui accordons cependant d'après la confrontation avec les cas cliniques une réelle valeur. Elle apparaît seulement dans les réactions méningées graves. »

A la suite des travaux de Mestrezat, on s'est préoccupé de doser systématiquement l'albumine rachidienne, et cette recherche a pris de jour en jour plus d'importance clinique. On a pu préciser les rapports entre l'hyperalbuminose et les réactions cytologiques et ainsi se sont constituées les notions modernes sur les modifications pathologiques du liquide céphalo-rachidien dans les diverses affections.

Quelle est la signification de l'hyperalbuminose ?

Elle est très différente suivant les cas ; nous allons réviser rapidement les principales constatations cliniques et l'explication ordinairement suggérée.

ALBUMINE D'ORIGINE CYTOLYTIQUE

On a suggéré que l'albumine rachidienne pourrait provenir de la cytolysé de certains éléments. Nous n'avons pas eu connaissance qu'elle ait été attribuée à une autre cause qu'à la lyse des globules blancs. La grosse hyperalbuminose des méningites purulentes est certainement en partie due à la destruction des leucocytes.

Mais pour les réactions moyennes du liquide céphalo-

rachidien, il est difficile de prouver l'origine leucocytaire de l'albumine, hypothèse émise par Feuillé. Nos recherches (voir à la dernière partie) sont encore trop peu nombreuses pour savoir s'il faut accepter cette interprétation *in vivo*, mais il est indiscutable que ces albumines se trouvent dans les liquides conservés *in vitro* sans être centrifugés : depuis longtemps, d'ailleurs, Ravaut a attiré l'attention sur ce point à propos du dosage de l'albumine. Peut-être la **cytolysé entre-t-elle** en jeu dans les hyperalbuminoses consécutives aux hémorragies méningées que nous allons étudier maintenant.

LES ALBUMINES ÉTRANGÈRES

L'hyperalbuminose est immédiate après une hémorragie méningée. Froin a montré qu'elle pouvait atteindre plusieurs grammes, mais qu'elle disparaît extrêmement vite. En deux à quatre jours en général, l'albumine rachidienne revient au point normal. L'origine de son augmentation est évidente, c'est l'albumine du sérum sanguin. Nous avons montré le mode de résorption de tous ces éléments étrangers, et le rôle des gaines périvasculaires du cortex cérébral.

A noter que dans les jours qui suivent l'hémorragie peut survenir une nouvelle poussée d'hyperalbuminose (Froin), qu'on peut considérer soit comme conséquence de la lyse des globules du sang, soit d'une réaction méningée.

A propos de cette invasion de l'espace sous-arachnoïdien par le sang, constatons que des albumines étrangères volontairement injectées (sérum thérapeutique) ne sont

déjà plus dosables au bout de 24 heures ; mais elles peuvent provoquer aussi une méningite artificielle ultérieure.

VARIATIONS DE L'ALBUMINE DANS LES AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX

MÉNINGITES AIGÜES

C'est un fait banal que toutes les méningites aiguës s'accompagnent d'hyperalbuminose d'origine inflammatoire.

Rappelons qu'il n'est pas besoin d'une infection véritable ; il suffit d'une perturbation quelconque pour amener ce phénomène ; ainsi Ravaut et Aubourg ont montré que l'injection d'un centimètre cube d'eau distillée suffisait parfois à déterminer transitoirement la purulence de liquide céphalo-rachidien avec hyperalbuminose.

A quel degré de lésions anatomiques correspond l'apparition de l'hyperalbuminose ?

Si on en croit les constatations de Voisin dans les méningites secondaires aux infections des voies respiratoires, il faudrait plus que de la congestion et de l'œdème des méninges ; il est nécessaire qu'il y ait au moins inflammation légère, c'est-à-dire infiltration leucocytaire des méninges et exode dans les mailles du tissu. Mais si la réaction cytologique est petite, elle peut rester localisée et l'hyperalbuminose seule révéler le début de la méningite.

L'exsudation de l'albumine est due en grande partie à la filtration des albumines du sang à travers les parois vasculaires et les méninges enflammées dont la perméabilité est augmentée.

AFFECTIONS AIGÜES DU SYSTÈME NERVEUX

Il n'est guère d'affections aiguës des centres nerveux qui ne s'accompagnent au début d'un certain degré de « réaction méningée » pour employer l'expression classique.

Il existe indiscutablement pour certaines d'entre elles des « formes méningées » où le syndrome clinique et cytologique est au complet ; nous n'en parlerons pas, elles entrent dans le cadre précédent des méningites aiguës.

Pour éviter toute discussion à ce sujet, nous n'envisagerons que les formes qui ne donnent pas de lymphocytose appréciable :

L'ENCÉPHALITE LÉTHARGIQUE, dont les foyers inflammatoires sont très petits, très disséminés et généralement profonds, loin de l'écorce, ne semble guère retentir sur le liquide céphalo-rachidien : il n'est cependant pas rare de trouver un taux d'albumine à 0,35-0,40, ce qui est le double de la normale.

La POLIOMYÉLITE ANTÉRIEURE AIGÜE donne des résultats analogues, hyperalbuminose généralement modérée. Ici les foyers inflammatoires sont *médullaires*, et nous admettons difficilement que dans ces conditions une ponction *lombaire* ne décèle aucune réaction cellulaire, s'il y a réellement méningite. Or, une observation très caractéristique de Mestrezat (n° 77) montre un hyperalbuminose notable isolée : **un enfant** ayant encore de la fièvre à la quatrième semaine d'une poliomyélite aiguë avait 0,75 d'albumine sans réaction cellulaire ; à la cinquième semaine, on trouve encore 0,75, et c'est à la dixième seule-

ment que l'albumine tombe à 0,40. Nous croyons que ce fait ne peut s'expliquer que par une exsudation directe de la **lymphe nerveuse** dans le liquide rachidien.

Le ZONA donne de même constamment de légères hyperalbuminoses, souvent sans réaction cellulaire ; or, si les réactions **méningitiques y** sont rares et transitoires, l'atteinte nerveuse y est toujours cliniquement indiscutable ; ne peut-elle être seule cause d'hyperalbuminose ?

L'HERPÈS pourrait prêter à des considérations analogues.

Dans le TÉTANOS aussi il n'est pas exceptionnel de rencontrer l'hyperalbuminose isolée sans lymphocytose.

De ce groupe d'infections aiguës, nous rapprocherons encore : la POLYNÉVRITE DIPHTÉRIQUE : les réactions cellulaires du liquide céphalo-rachidien y sont tout à fait exceptionnelles ; on donne ici la dissociation albumino-cytologique avec hyperglycorachie comme formule normale (de Lavergne, Hallé et Mme Génin, etc.). L'hyperalbuminose y est parfois en rapport direct avec l'étendue des paralysies : Rabeau rapporte un cas du pseudo-tabès diphtérique avec paralysie du voile qui avait 3 grammes d'albumine rachidienne sans réaction cellulaire ; il est probable que ce malade avait des lésions de sa moelle, ce qui n'est pas exceptionnel dans la diphtérie ; et même en n'admettant pas cette atteinte médullaire, la communication des lymphatiques des nerfs avec l'espace sous-arachnoïdien permettrait de concevoir l'origine nerveuse de l'hyperalbuminose rachidienne chez les diphtériques. Pour certains, l'hyperglycorachie est un indice de perméabilité exagérée des méninges : rien n'est moins prouvé, comme nous le montrerons plus loin.

Dans une POLYNÉVRITE ALCOOLIQUE nous avons noté : albumine = 1 gr. 25, cellules = 0,8. Encore un argument montrant l'origine nerveuse et non méningée de l'hyperalbuminose.

Dans des algies diverses, névrites, radiculites, etc., on a toujours considéré l'albuminose comme un symptôme probant de lésions organiques. Nous n'insisterons pas.

AFFECTIONS CHRONIQUES DU SYSTÈME NERVEUX

Il nous est impossible de passer en revue les résultats de l'examen du liquide dans toutes les affections chroniques.

Mentionnons que les maladies sclérosantes plus ou moins systématisées, en cours d'évolution, ou succédant à un épisode aigu, montrent très fréquemment un léger excès d'albumine sans réaction cellulaire. Il en est ainsi dans la *sclérose latérale amyotrophique*, le *ramollissement cérébral*, etc.

A titre d'exemple, rapportons les chiffres qui nous ont été donnés pour les liquides de malades entrant dans cette catégorie, **liquides que nous avons examinés** d'autre part par les méthodes spéciales que nous décrivons plus loin. En éliminant soigneusement tous les cas suspects de syphilis, il nous reste :

Noms	Diagnostic	Alb.	Cellules
Dap.....	Hémiplégie en contracture.....	0,40	4
Kie.....	Pseudobulbair ancien.....	0,55	1,7
Oui.....	— —	0,55	2,6
Rac.....	Pseudobulbair, ictus d'un mois.....	0,60	0
Men... E....	Friedreich	0,40	1,2
Men... V....	—	0,22	0,5
Leb.....	Sclérose en plaque.....	0,40	0
For.....	— —	0,30	0,8

En résumé, sur huit liquides un seul est rigoureusement normal, et un n'a que 0,30 d'albumine, tous les autres sont hyperalbumineux.

LES MALADIES MENTALES dont les lésions ne sont pas toujours connues peuvent s'accompagner d'hyperalbuminose, en particulier dans la *mélancolie* (Ravaut et Laignel-Lavastine) ; les débiles mentaux, dont une partie entre dans la catégorie précédente des scléroses cérébrales, ont souvent un léger excès d'albumine.

EN RÉSUMÉ :

Toutes les maladies en foyers du système nerveux peuvent s'accompagner d'hyperalbuminose pure.

Les facteurs qui nous ont paru diminuer sa fréquence ou son importance sont :

l'éloignement de la région lombaire ou de l'espace sous-arachnoïdien ;

le petit volume des foyers ;

leur ancienneté, ou leur évolution particulièrement lente.

Nous reverrons, en discutant le mécanisme, comment nous interprétons ces faits.

CHAPITRE III

Les modifications du liquide de cause mécanique

TUMEURS CEREBRALES

Les tumeurs cérébrales s'accompagnent toujours d'une augmentation globale de l'albumine par lymphocytose : le taux en est de 0,50 à 1 gr. en moyenne.

Constatons seulement que c'est là le cas type d'hyperalbuminose d'origine parenchymateuse. Deux mécanismes semblent en jeu : l'œdème et les troubles de la circulation lymphatique et veineuse, d'une part ; et, d'autre part, la généralisation de la gliomatose aux méninges qui rapproche ces cas des méningites.

Les compressions nerveuses de tous ordres donnent une augmentation analogue du taux de l'albumine ; dans nombre de cas, spécialement au niveau de la moelle interviennent des lésions méningitiques locales. Dans les autres l'hyperalbuminose isolée ne peut encore être que d'origine nerveuse.

LES TRAUMATISMES

Les traumatismes vont encore nous montrer une variété intéressante d'hyperalbuminose qui est généralement d'origine nerveuse.

C'est Ravaut qui a établi le premier l'existence d'hémorragies méningées chez les commotionnés. Un peu plus tard il publiait plusieurs observations parmi lesquelles on relève 4 cas dans lesquels le liquide céphalo-rachidien ne présentait aucune apparence d'hémorragies, mais seulement une hyperalbuminose notable, que les conditions matérielles, aux armées, n'ont pas permis de doser. Ce sont les faits sur lesquels nous allons insister ; ils ont été constatés à plusieurs reprises.

Il y a des lésions vasculaires nous dira-t-on : nous concevons mal un traumatisme donnant des modifications de la perméabilité des parois des capillaires, sans les rompre, puisqu'ici nous ne parlons pas des cas avec hémorragie visible dans le liquide ; nous croyons, et c'est l'avis de Souques, que les lésions histologiques du tissu nerveux expliquent la présence de cette albumine. Des expériences antérieures à la guerre ont montré que « ces lésions mécaniques consisteraient essentiellement en glissement des éléments nerveux les uns sur les autres, avec rupture de leurs prolongements protoplasmiques, dilacération des cylindraxes et des gaines médullaires, etc. (Di Luzenberger)... A ces lésions primitives cellulaires et vasculaires, s'ajouteraient ultérieurement des lésions de réaction qui seraient très précoces (une heure après le traumatisme pour Scagliosi) et qui consiste-

raient en dégénérescence progressive et nécrotique des cellules... » (Léri).

Avec de telles altérations parenchymateuses on imagine aisément un énorme travail de remaniement cellulaire, de dégénérescences nombreuses, de phagocytose, avec lyse d'un nombre considérable d'éléments, et cela dans un tissu dont les vaisseaux sont eux-mêmes malades ou peu perméables. En faut-il davantage pour comprendre l'énorme afflux lymphatique chargé de détritüs varié qui va s'écouler vers la seule porte ouverte, le liquide céphalo-rachidien ? En tissu sain l'équilibre circulatoire reparait en quelques jours, ce qui explique la disparition rapide de l'albumine. Mais nous ne voyons pas la nécessité d'invoquer une réaction méningitique ou des modifications de la perméabilité méningée. /

Nous admettons la possibilité d'une réaction méningée secondaire mais nous croyons alors qu'elle sera la conséquence de l'hyperalbuminose initiale, ou plus exactement de l'irritation produite par les albumines de désintégration arrivées sous l'arachnoïde.

Terminons en remarquant qu'un des commotionnés dont nous venons de parler a fait une *hématomyélie* ultérieurement reconnue. Il est plusieurs observations de ce genre dans lesquelles on a signalé une augmentation assez durable de l'albumine rachidienne. Nous rapprocherons ces faits des hyperalbuminoses isolées constatées au cours d'hémorragies cérébrales profondes n'ayant pas atteint les méninges (observation de Dufour et Thiers). Voilà encore un groupe d'hyperalbuminose par lésion en foyer des centres nerveux et sans altération des méninges.

CHAPITRE IV

Le liquide rachidien dans la syphilis

LES SYMPTOMES

Nous devons aborder maintenant l'histoire des hyperalbuminoses chez les syphilitiques ; la question est extrêmement complexe ; c'est à leur propos que nous nous sommes mis à étudier le problème de l'origine des albumines rachidiennes. Examinons d'abord les faits connus : quand constate-t-on l'hyperalbuminose dans la syphilis, et avec quels autres éléments est-elle en liaison ?

Pour certains auteurs l'augmentation de l'albumine précède la lymphocytose ; ce n'est pas l'opinion de Raubeau dont les observations confirment les lois formulées antérieurement par Ravaut, qui indiquait l'ordre suivant, dans la gamme des LÉSIONS croissantes APPARUES SUCCESSIVEMENT à partir de l'état normal :

- 1° Hypertension isolée ;
- 2° Lymphocytose avec ou sans hypertension ;
- 3° Liquide pouvant être trouble et fibrineux, avec ou

sans hypertension, présentant une réaction cytologique et une augmentation légère de l'albumine ;

4° Même aspect du liquide, réaction cellulaire avec plasmocytes nombreux, augmentation nette de l'albumine, réaction de Wassermann quelquefois positive ;

5° Mêmes caractères avec encore augmentation des plasmocytes, très forte hyperalbuminose, Wassermann toujours positif.

LEUR EVOLUTION

L'ORDRE DE DISPARITION des symptômes rachidiens, quand il y a tendance à la guérison, varie suivant les cas. Dans sa thèse, à laquelle nous faisons ici de larges emprunts, Rabeau en donne les types suivants, d'après les documents accumulés par M. Ravaut :

— Dans les *méningites aiguës*, le Wassermann disparaît le premier, les cellules diminuent plus lentement ; l'albumine baisse d'abord vite, reste à un taux moyen, et atteint ensuite lentement la normale.

— Dans les *méningites chroniques*, l'action du traitement est beaucoup plus lente. C'est encore le Wassermann qui disparaît le premier, les lymphocytes diminuent lentement, « enfin l'albumine disparaît la dernière, et on peut voir une hyperalbuminose légère persister à l'état isolé ».

— Dans le TABÈS, « l'ordre de disparition est différent ; les cellules dans ces cas ne cèdent souvent les premières, qu'au traitement, et on peut voir le tabès traité dont la réaction cellulaire a disparu, alors que persistent le Wassermann et la réaction albumineuse. La réaction de Was-

sermann diminue d'intensité, disparaît même fréquemment, l'albumine diminue la dernière, mais cette diminution peut arriver jusqu'à un taux très voisin de la normale ».

- Dans la PARALYSIE GÉNÉRALE PROGRESSIVE, les réactions méningées ne disparaissent pas, et les cellules comme l'albumine peuvent varier au cours de l'évolution ; la réaction de Wassermann est constante.

— Dans l'HÉRÉDOSYPHILIS, la réaction de Wassermann est la première à disparaître ; les cellules diminuent d'abord de façon importante, puis persistent longtemps à un taux moyen ; l'albumine diminue ensuite. Dans certains cas, elle persiste.

INTERPRÉTATION DE L'HYPERALBUMINOSE EN CLINIQUE

Comment pouvons-nous, dans tous ces cas, concevoir l'ORIGINE DE L'HYPERALBUMINOSE RACHIDIENNE ?

Nous n'insisterons pas sur celle de la période initiale de *méningite syphilitique secondaire* : l'absence complète de symptômes nerveux, la curabilité habituelle sous l'influence d'un traitement bien conduit, des modifications du liquide céphalo-rachidien, ne laissent aucun doute, c'est de la méningite superficielle. D'ailleurs, à cette phase, la lymphocytose abondante est de règle ; Ravaut précise qu'elle ne s'accompagne que d'une *légère* hyperalbuminose.

Aux stades avancés de la maladie, chez les porteurs de lésions nerveuses en évolution, *tabès*, *paralysie générale*, la réaction méningitique complète est encore de règle ;

nous n'insisterons pas, mais nous ferons remarquer qu'ici l'hyperalbuminose est plus intense, de même que les lésions sont plus profondes et atteignent déjà l'écorce cérébrale elle-même.

Ce qui est difficile à interpréter, ce sont les HYPERALBUMINOSES ISOLÉES, généralement de taux modéré, signalées par Ravaut depuis longtemps déjà, et sur lesquelles tous les auteurs ont insisté, tour à tour, leur donnant une importance primordiale sur le diagnostic rétrospectif de la syphilis.

D'abord *au début de la syphilis*, dans les premières années, on peut les considérer comme le témoin d'une méningite précoce qui vient de s'éteindre, car, nous l'avons vu, l'hyperalbuminose n'apparaît dans la règle qu'après la réaction cellulaire.

Cliniquement, elles peuvent être curables comme la méningite de la même période.

Chez des malades qu'on a pu suivre dès leur méningite initiale, qu'accompagnait une réaction cellulaire abondante, on voit céder assez vite les signes cliniques et rachidiens, mais l'hyperalbuminose persiste souvent, plusieurs années ; il est des malades chez lesquels on n'en peut obtenir la disparition : le taux en est toujours fixe, généralement entre 35 et 60 centigrammes. C'est l'HYPERALBUMINOSE RÉSIDUELLE dont nous proposerons en terminant une pathogénie.

Quand on constate de l'hyperalbuminose isolée accompagnée de symptômes cliniques nerveux, il est extrêmement difficile de fixer un pronostic. Rabeau écrit qu'elle

« témoigne d'un arrêt dans l'évolution de la lésion ; toutefois, il semble que, dans ces cas, elle doit nécessiter une surveillance plus attentive et la continuation du traitement dans le but d'empêcher la reviviscence du foyer ». Cette phrase traduit la préoccupation constante d'une aggravation possible ; c'est une notion sur laquelle M. Ravaut insiste depuis longtemps dans son enseignement, que ces malades porteurs d'une hyperalbuminose isolée avec signes cliniques légers sont très exposés à des recrudescences d'accidents nerveux, soit spontanément quand ils sont laissés sans traitement, soit aussi sous l'influence d'une réactivation que produisent surtout les arsenicaux. Il est d'ailleurs très remarquable de constater que la reprise d'un traitement améliore ces malades au point de vue *général*, fait disparaître rapidement la réaction de Wassermann du sang, alors qu'au point de vue nerveux, la courbe peut être inverse, avec céphalée, quelques petits signes psychiques, une augmentation légère de l'albumine rachidienne, voire un retour de lymphocytose, et de la réaction de Wassermann dans le liquide ; ces signes rachidiens vont être très tenaces et difficilement réductibles ; c'est l'opinion générale. Dans tous ces cas, l'origine de l'hyperalbuminose isolée est difficile à établir : il y a une lésion nerveuse certaine, mais la participation méningée est constante.

Le problème est encore plus délicat au cours des *hyperalbuminoses monosymptomatiques* comprises entre 0,35 et 1 gramme d'albumine, et que n'accompagne aucun signe clinique ni rachidien. Leur fréquence est telle au cours de la syphilis qu'elles représentent la forme nor-

male de réaction méningée latente (plus des 3/4) à partir de la dixième année de la maladie. Cliniquement, elles constituent plus souvent une cicatrice sans danger, mais quelquefois il y a une lésion nerveuse profonde. Ici, nous ne voyons pas de place pour la notion de méningite. Nous verrons plus loin comment nous concevons leur production.

Terminons cette revue des hyperalbuminoses monosymptomatiques en insistant sur la difficulté du pronostic à porter :

— S'agit-il d'une séquelle transitoire destinée à disparaître sous peu avec le traitement ?

— S'agit-il d'une lésion ancienne momentanément éteinte mais susceptible de se réveiller ?

— S'agit-il enfin d'une hyperalbuminose résiduelle sur laquelle **aucun traitement** ne sera efficace ?

On voit tout l'intérêt de ce problème ; nous ne pouvons songer à le résoudre encore, mais nous essaierons d'apporter quelques notions pathogéniques.

Nous ne parlerons pas des artérites ni des gommes qui se rapprochent suivant les cas du ramollissement banal, des méningites ou des tumeurs.

CHAPITRE V

Composition des Albumines rachidiennes

Avant de tenter l'explication pathogénique des faits que nous venons de relater, apportons d'autres documents sur la nature des albumines rachidiennes et sur leur structure.

GLOBULINES

La complexité des albumines rachidiennes pathologiques apparut dès le début de leur étude. On reconnut immédiatement l'existence constante de la sérine et la fréquence de celle de la globuline. On les différenciait par le sulfate de magnésie à saturation. Quatre ans plus tard, cette étude est reprise par Nonne et Appell avec le sulfate d'ammoniaque, et depuis une série de réactions ont été proposées ; nommons celles de Noguchi, More, Ross Jones, Pandey, Weichbrodt, Hudovernig. Toutes ont pour but de mettre en évidence dans le liquide céphalo-rachidien la présence d'une certaine quantité de globuline.

Aucune n'a apporté de notions bien nouvelles, car aucune n'a de spécificité chimique absolue, qui corresponde à une proportion ou à une variété bien précise de globuline.

On peut résumer très schématiquement les résultats obtenus par les méthodes les plus employées en disant que les globulines se rencontrent dans tous les cas de forte réaction méningée, et que leur constatation en l'absence d'une hyperalbuminose notable est spécialement fréquente dans les affections syphilitiques chroniques du système nerveux.

Nous nous demandons à ce propos si justement ce n'est pas à l'importance des lésions méningées au cours de la syphilis nerveuse, à type de tabès et de paralysie générale, que sont dues ces réactions positives, alors que dans les autres formes de la syphilis cérébro-spinale et dans les diverses affections systématisées d'autre origine, qui atteignent les centres nerveux, les réactions des globulines sont généralement négatives (sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, etc.).

LA COMPLEXITÉ DES ALBUMINES RACHIDIENNES

Il n'est pas rare de voir les diverses réactions des globulines donner des résultats discordants : c'est la preuve de la complexité des substances qui se groupent sous ce vocable « d'albumine rachidienne ».

Le travail de KAFKA et sa méthode de précipitation fractionnée des globulines nous en donnent une idée : il les sépare dans le sulfate d'ammoniaque en concentration croissante, et précipite ainsi successivement le fibrinogène de la fibrine globuline avec une solution à 28 %

(méningites aiguës), l'euglobuline avec une solution à 33 % (P. G.), la pseudo-globuline avec une solution à 40 % (syphilis cérébrale).

AIELLO a étudié les produits de la scission de l'albumine rachidienne et il a constaté que la tyrosine est en proportion directe avec l'hyperalbuminose, mais que le tryptophane est très variable ; surtout fréquent dans les méningites tuberculeuses, il peut se voir dans certains processus destructifs comme la sclérose en plaque, et manque toujours dans les liquides normaux.

A propos des méningites, on peut mettre en évidence les différences de nature des albumines que contient le liquide en comparant les chlorures et les cendres. Alors que leur taux reste normal dans les méningites aiguës banales, ils sont très abaissés dans la méningite tuberculeuse et cela sans qu'il y ait de différences dans les indices cryoscopiques. Il y a donc d'énormes différences dans la structure de ces « albumines rachidiennes », dont une même dose apparente rétablit le Δ et la pression osmotique du liquide, hypominéralisé, chez certains malades, et ne modifie pas ces constantes chez les autres.

Enfin, tout le domaine des réactions colloïdales nous montre la variabilité extrême de ces albumines ; inspirée par les réactions de floculation dérivées de la réaction de Wassermann, nous voyons la réaction de benjoin colloïdal se développer de jour en jour arrivant à distinguer les méningites, la paralysie générale, aider au diagnostic de la sclérose en plaques, etc.

La diversité des réactions constatées ne peut être due, à notre avis, qu'à des variations de la composition des subs-

stances qui passent dans le liquide céphalo-rachidien, et celles-ci ne peuvent être subordonnées qu'à la nature même de l'altération nerveuse en cause ; elles seraient absolument incompréhensibles par une simple modification du degré de perméabilité des méninges. Nous ne pouvons malheureusement en donner de preuves directes, car toutes ces réactions de précipitations sont purement empiriques et leur cause intime reste impénétrable.

Au contraire, une série de propriétés biologiques présentent des caractères de spécificité qui nous font mieux pénétrer la nature des substances en présence.

On a trouvé dans le liquide céphalo-rachidien normal un ferment amyolitique, une lipase ; nous n'en connaissons pas l'origine.

A l'état pathologique on a reconnu des ferments protéolytiques, des oxydases qui viennent peut-être des leucocytes.

Enfin, on a décelé dans le liquide céphalo-rachidien la propriété alexique, le pouvoir hémolytique, le pouvoir agglutinant pour une série de germes variables suivant les cas, un pouvoir précipitant, antitoxique, etc. Dans la plupart des cas, l'apparition de ces propriétés dans le liquide est subordonnée à leur existence dans le sang et elle s'accompagne réellement d'une augmentation de la perméabilité des méninges.

Zaloziecki a montré que les agglutinines et sensibilisatrices normales antimouton passent dans le liquide céphalo-rachidien proportionnellement à la quantité d'albumine qu'il contient.

Nous allons voir qu'il n'en est pas de même de la réac-

tion de Wassermann pour laquelle nous possédons une documentation abondante et précise.

REACTION DE WASSERMANN DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Résumons ce que nous avons dit plus haut à propos des réactions du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques :

La réaction de Wassermann n'apparaît que quand il existe déjà une notable augmentation de l'albumine.

Dans les *méningites simples*, aiguës ou chroniques, c'est la réaction de Wassermann qui disparaît la première avant la lymphocytose, longtemps avant l'hyperalbuminose. Le traitement est d'autant plus efficace qu'on est plus près du début, c'est-à-dire de la phase septicémique de la syphilis.

Dans le *tabès*, la réaction est plus tenace, persiste longtemps après que les lymphocytes ont disparu, et devient négative avant le retour de l'albumine à la normale ; on sait que celle-ci peut persister indéfiniment élevée.

Quant à la *P. G.*, « actuellement on admet que la réaction de Wassermann est nécessaire pour caractériser une *P. G. P.* ; il s'y joint toujours une augmentation de l'albumine et une réaction cellulaire parfois considérable » (Rabeau).

Dans l'*hérédosyphilis*, la réaction de Wassermann est inconstante, elle est d'ailleurs la première des réactions rachidiennes à disparaître, et parfois très vite, sous l'influence du traitement, alors que les réactions cellulaire et albumineuse sont durables.

Nous voyons donc que c'est dans la paralysie générale, affection qui touche *directement les éléments nerveux*, qu'on trouve le plus régulièrement des réactions fortement positives, **fixes, non réductibles** et sans rapport direct avec la quantité de l'albumine. Dans les méningites chroniques simples, dans le tabès dont les lésions nerveuses sont moins profondes, et souvent curables, les réactions positives sont la règle, mais moins intenses que dans la P. G. et généralement en rapport avec l'intensité de l'hyperalbuminose ; elles sont plus facilement réductibles. Enfin, dans les syphilis récentes, les méningites aiguës, dans les gommès et les artérites des centres nerveux, la réaction de Wassermann est souvent négative, de peu d'intensité, même s'il y a une forte albuminose : elle est irréductible.

Nous ne pouvons mieux résumer ces données cliniques qu'en disant :

« L'APPARITION DE LA RÉACTION DE WASSERMANN COÏNCIDE AVEC DES PHÉNOMÈNES DE DÉSINTÉGRATION DU PARENCHYME NERVEUX, ET VARIE AVEC L'ÉVOLUTION DE SES LÉSIONS. » (*Ravaut.*)

SES RAPPORTS AVEC L'ALBUMINE

Au cours de plusieurs milliers d'examens, cet auteur n'a jamais rencontré la réaction de Wassermann sans hyperalbuminose. D'ailleurs on compte encore le nombre des observations où, passagèrement, on a pu trouver la réaction positive dans un liquide à tous autres égards normal ; et même Rabeau, contrairement à l'opinion d'autres auteurs, considère aussi comme exceptionnelle

la présence du Wassermann dans un liquide qui n'a qu'une réaction cellulaire et une hyperalbuminose faibles.

Il a constaté d'ordinaire une variation parallèle du taux de l'albumine et de la réaction de Wassermann mais il a pu voir l'albumine diminuer considérablement chez des malades alors que la réaction de Wassermann reste à un niveau constant.

Les réactions de Wassermann négatives sont fréquentes, même quand l'hyperalbuminose est importante. Enfin, dans les hyperalbuminoses monosymptomatiques de syphilis le Wassermann est négatif.

L'augmentation de l'albumine et la présence de la réaction de Wassermann sont donc intimement liées l'une à l'autre, mais il n'y a pas entre elles de dépendance absolue : « c'est l'état physique de l'albumine et non sa quantité qui fait qu'elle provoque ou non la réaction ». (Rabeau.)

Tous ces faits nous montrent donc qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'existence des réactions méningitiques (1) et la présence de la réaction de Wassermann dans le liquide ; celle-ci manque souvent et est facilement curable chez les syphilitiques jeunes, qui ont si fréquemment des méningites. La réaction est constante, tenace, dans les syphilis nerveuses graves, au cours desquelles la méningite peut cesser d'évoluer tandis que persistent des lésions parenchymateuses. Ce sont là des arguments

(1) Nous disons " réaction méningitique " dans le sens pathogénique, réaction traduisant une méningite ; car le terme " réaction méningée " est trop souvent synonyme de " modification du liquide rachidien ".

importants en faveur de l'origine nerveuse de certains des constituants organiques du liquide céphalo-rachidien.

RELATIONS ENTRE LES RÉACTIONS DU SANG ET DU LIQUIDE

Enfin nous allons en trouver une nouvelle preuve dans les rapports qui existent entre le Wassermann du sang et celui du liquide.

Si l'hyperalbuminose est toujours d'origine méningée et si le mécanisme de la perméabilité exagérée des membranes est en cause, il doit y avoir non seulement parallélisme entre le Wassermann du sang et l'hyperalbuminose, mais surtout la réaction de Wassermann ne peut être positive dans le liquide sans l'être en même temps dans le sang. Or, les statistiques s'accordent à montrer l'existence de ce fait chez 10 % des porteurs de syphilis nerveuses ; Kafka prétend même que c'est 20 % des paralytiques généraux qui n'ont la réaction positive que dans le liquide et pas dans le sang. Cet argument nous paraît de première importance en faveur de notre conception, malgré l'hypothèse de Dujardin dont nous allons dire un mot

Cet auteur défend l'origine sanguine de la réaction de Wassermann ; pour ce faire il a entrepris des recherches extrêmement ingénieuses pour établir son existence dans le sang, dans les cas dont nous parlons. Par un procédé de dosage de ce qu'on peut appeler les « anticorps syphilitiques » (faute de meilleur nom), il démontre l'existence d'une action *entravante* du sérum vis-à-vis de la réaction de Wassermann. De telle sorte que la quantité minima,

unité d'anticorps, qui pourrait donner une réaction positive dans le liquide, est, dans le sérum, toujours masquée par son pouvoir entravant. A quantités égales d'anticorps dans le sang et le liquide, tant qu'il n'y aurait pas, par exemple, au moins dix unités, la réaction serait positive dans le liquide et négative dans le sang. Pratiquement cela équivaut à dire que dans les cas en question la réaction est toujours faiblement positive dans le liquide, ce qui n'est pas exact dans l'état actuel de nos procédés de mesure (il est vrai qu'il nous manque une technique d'étalonnage rigoureux de la réaction de Wassermann qui permettrait d'établir une échelle valable entre plusieurs observateurs).

Nous n'avons pas eu l'occasion d'examiner le liquide positif chez des malades ayant un Wassermann négatif dans le sang, aussi n'avons-nous pu vérifier les assertions de Dujardin. Il fait la preuve de ce qu'il avance en ajoutant au sérum étudié des quantités croissantes de liquide positif étalonné ; nous ne pouvons nous empêcher d'avoir une certaine répugnance pour ces réactions faites par addition. Car au cours de nos recherches nous nous sommes aperçus du danger qu'il y a en sérologie à mélanger des substances hétérogènes en trop grand nombre, en oubliant qu'elles contiennent bien d'autres choses que la phénoménine qu'on désire introduire dans la réaction ; ce sont toutes ces autres choses qui souvent interviennent seules dans le résultat. La réaction de Wassermann classique comporte déjà un assez grand nombre de corps en présence, et bien qu'elle ait derrière elle l'amoncellement de faits qui la justifient en pratique, on ne sait

encore rien de sa signification, car elle n'est pas une réaction d'immunité spécifique comme on l'avait cru. On nous permettra donc aujourd'hui de ne pas considérer encore comme établie la présence constante d'une réaction positive, mais masquée, dans le sang de ces malades.

Constatons le résultat global : fréquence de la dissociation entre les deux réactions sanguine et rachidienne, et cela spécialement chez les malades atteints de lésions anciennes des centres nerveux ; il confirme ce que nous disions de l'origine nerveuse de la réaction.

LA CHOLINE RACHIDIENNE

En terminant, nous rappellerons que cette idée du passage dans le liquide céphalo-rachidien de matériaux provenant de la désintégration nerveuse a déjà préoccupé les esprits. Nous **n'en voulons** pour preuve que les tentatives faites pour déceler la choline ; on sait que c'est un des éléments caractéristiques de la dissociation de la substance nerveuse.

Etudiée par Donath, qui y voyait un témoin de l'épilepsie, elle avait été attribuée par quelques observateurs à l'évolution de lésions destructives des centres nerveux, et ils avaient obtenu des séries d'observations assez probantes, comme Wilson dans le service de P. Marie.

Mais il faut reconnaître que leurs conclusions étaient prématurées et que la technique employée alors comporte des causes d'erreur telles qu'il n'est pas certain que la choline fût toujours seule en cause.

CHAPITRE VI

Pathogénie de l'hypé albuminose

CAUSES DE PRODUCTION DE L'HYPERALBUMINOSE

La question de l'origine de l'hyperalbuminose ne laisse pas d'être extrêmement complexe. Elle peut résulter d'une méningite pure sans lésion parenchymateuse ; elle peut, à notre avis, être la conséquence d'une altération de la substance nerveuse ; mais alors elle pourra être la conséquence de l'association de ces deux causes.

Il faudra en distinguer deux types évolutifs : 1° méningite suivie d'adhérences puis d'altérations de l'écorce cérébrale ; 2° lésion primitive du parenchyme nerveux se compliquant d'inflammation méningée. Les récentes discussions à la Réunion neurologique interalliée (1920), montrent que l'accord n'est pas près d'être fait sur ce point, dans l'évolution des syphilis nerveuses par exemple.

A supposer qu'on puisse arriver à distinguer par une analyse les variétés méningées et parenchymateuses de s

albumines, nous pourrions donc bien souvent les trouver associées.

• Nous allons essayer de déterminer le mécanisme de production de ces deux variétés.

ORIGINE MENINGEE

Conditions cliniques. — Dans les méningites aiguës, le mécanisme de l'hyperalbuminose est celui des exsudations œdémateuses de toutes les inflammations : l'altération des épithéliums et des parois vasculaires laisse transuder de l'albumine du sang et des leucocytes. C'est un mécanisme banal.

Un seul point nous intéressera : l'évolution ultérieure. La leucocytose est le premier symptôme qui régresse quand une méningite aiguë s'apaise ; polynucléaires, mononucléaires, lymphocytes disparaissent facilement. Bientôt il ne restera plus que l'hyperalbuminose ; celle-ci est tenace, il faut compter plusieurs semaines, parfois plusieurs mois, avant qu'elle disparaisse. Mais il ne semble pas qu'elle persiste indéfiniment. Nous avons eu l'occasion de ponctionner des malades ayant eu une méningite aiguë plusieurs années auparavant, sans trouver de modification du liquide, M. Ravaut dont on sait la grande expérience clinique en matière de ponction lombaire, nous disait récemment avoir vu des hyperalbuminoses modérées persister plusieurs mois à la suite de méningite cérébro-spinale mais ne guère dépasser six mois à un an.

Cette constatation s'oppose à ce qu'on observe dans la syphilis au cours de laquelle des hyperalbuminoses isolées persistent souvent indéfiniment, nous y avons assez

insisté. Nous ne croyons donc pas qu'ici la méningite soit seule en cause.

Conditions anatomiques. — On admet généralement qu'il y a une altération de la perméabilité méningée par modification cicatricielle de la membrane filtrante représentée par la paroi vasculaire et l'endothelium de la méninge. Nous attendons l'occasion de vérifier le fait sur un malade présentant bien ce type d'hyperalbuminose résiduelle.

Mais, est-il vrai qu'une cicatrice ait une perméabilité exagérée ? Mestrezat, en collaboration avec Gosset et Loewy, montre que « un sac fibreux sclérosé autour duquel et dans l'épaisseur duquel existe un réseau vasculaire bien développé » est un dispositif parfait pour « réaliser *in vivo* une expérience type de dialyse » du sang, qui donne naissance à un liquide identique au liquide céphalo-rachidien. Cette constatation a été faite à propos de la « bile blanche » contenue dans une vésicule hydro-pique oblitérée par un calcul du canal cystique. L'analyse donnait :

Chlorures.	7,73
Substances minérales. . . .	8,87
Urée.	0,23
Albumine.	0,13

quantités identiques à celles du liquide céphalo-rachidien normal.

Si la dialyse du sérum sanguin se fait ainsi typiquement à travers un sac fibreux vasculaire, nous pensons qu'il en est de même à travers une méninge cicatricielle ;

celle-ci ne saurait donc être l'agent actif des altérations du liquide, et tout au plus une sclérose très étendue pourrait-elle faire passivement obstacle à sa résorption.

A notre avis, la sclérose méningée ancienne n'est pas une cause d'augmentation de l'albumine rachidienne.

Cette question de la perméabilité des méninges, nous voudrions aussi la discuter à propos de certaines modifications du liquide constatées par exemple dans l'encéphalite épidémique ou la polynévrite diphthérique. Dans ces affections, on trouve de l'hyperalbuminose sans réaction cytologique et une augmentation du sucre. Pour Mestrezat, l'hyperglycorachie est symptomatique de l'augmentation de la perméabilité méningée par forte congestion. Il ne nous paraît pas certain que ce mécanisme soit en cause dans tous les cas ; nous rappellerons que la glycorachie suit de près ou de loin la glycémie, or, il y a généralement hyperglycémie dans les affections aiguës. D'autre part, nous ne savons pas si cette augmentation du pouvoir réducteur du liquide rachidien correspond uniquement à celle du glucose, ou à l'apparition d'autres corps. Enfin, pour avoir une signification certaine, les dosages devraient tenir compte du sucre dialysable du sang.

Nous croyons donc qu'il y aurait lieu de reviser cette notion que le syndrome, hyperglycorachie avec dissociation albumino-cytologique, correspond à une augmentation de la perméabilité méningée.

CONCLUSIONS :

Les méningites en évolution donnent bien naissance à

l'hyperalbuminose. Les cicatrices méningées pures n'en sont pas une cause.

ORIGINE PARENCHYMATEUSE

Comment peut-on concevoir une hyperalbuminose d'origine parenchymateuse ?

Il peut en être de deux sortes, les unes en rapport avec une inflammation aiguë, les autres avec une sclérose cicatricielle.

Dans l'INFLAMMATION AIGÜE, nous pensons que, à la faveur de la vasodilatation locale, l'intensité des échanges et des combustions au niveau du foyer est augmentée en même temps que les destructions cellulaires amènent une production exagérée de déchets. Ceux-ci sont rejetés en grande quantité dans les interstices intercellulaires distendus, et atteignent soit les ventricules, soit l'espace sous-arachnoïdien à la faveur des gaines périvasculaires. L'intensité de la circulation de cette lymphe pathologique ne permet pas aux vaisseaux des gaines d'en faire l'épuration habituelle ; d'où le passage dans le liquide rachidien d'une quantité plus grande que normalement des produits de la désintégration du tissu nerveux, première cause d'hyperalbuminose et surtout d'altération qualitative de cette albumine rachidienne.

De plus, les vaisseaux eux-mêmes plus ou moins enflammés dans le foyer malade peuvent laisser exsuder des albumines du sang, deuxième cause d'hyperalbuminose.

Ajoutons : ces deux mécanismes expliquent largement la possibilité d'une lymphocytose rachidienne sans avoir

à faire appel à l'hypothèse d'une inflammation méningée de voisinage.

Nous pouvons même envisager la possibilité d'une irritation des méninges par les déchets toxiques venus du foyer morbide, et se répandant dans les espaces sous-arachnoïdiens ; on imagine ainsi une méningite secondaire à une hyperalbuminose irritante.

Que sont **exactement** ces substances qui passent dans le liquide **céphalo-rachidien** ? Il est difficile de le dire, mais nous croyons qu'elles peuvent recéler des radicaux organiques, appartenant aux albumines du cerveau et pouvant avoir, par conséquent, des réactions analogues. On verra plus loin **comment** nous avons tenté de les identifier.

Ce que nous savons des hémorragies méningées nous indique que la **résorption** de ces divers corps doit être très rapide.

EN RÉSUMÉ :

Quand il existe un foyer inflammatoire dans les centres nerveux, il peut donner naissance pendant toute la durée de son évolution à de l'hyperalbuminose sans qu'il y ait de réaction méningée.

Des foyers inflammatoires infectieux, on peut rapprocher les foyers de ramollissement aseptique. Ici, c'est la diminution de la circulation qui amène d'une part la dégénérescence du parenchyme, et d'autre part empêche l'épuration de la lymphe, de telle sorte que celle-ci se déverse en nature dans le liquide céphalo-rachidien, et abondamment chargée des produits de la désintégration nerveuse.

Nous avons indiqué plus haut que par un mécanisme analogue **la stase veineuse** des tumeurs et des compressions nerveuses pouvait amener le déversement de la lymphe dans l'espace sous-arachnoïdien et être ainsi la cause de ces altérations.

Dans les AFFECTIONS CHRONIQUES, dans les cas de sclérose cérébrale ancienne, nous nous représentons encore les choses d'une manière analogue. Les altérations vasculaires sont toujours importantes, mais si les vaisseaux sont facilement oblitérés, les gaines lymphatiques, au contraire, restent généralement perméables, voire même élargies (aspect des lacunes de désintégration). Nous croyons ici encore que c'est le reflux de la lymphe non épurée qui provoque l'hyperalbuminose ; celle-ci sera peu marquée, **car il s'agit de lymphe normale** ne contenant pas de produits de dégénérescence nerveuse.

Si le foyer scléreux est profond, sa circulation lymphatique n'atteindra pas le liquide sous-arachnoïdien, il n'y aura pas d'hyperalbuminose : nous avons déjà noté en clinique qu'il en est bien ainsi.

Au contraire, si le foyer est superficiel, on doit trouver l'hyperalbuminose, mais un foyer superficiel est adhérent à la pie-mère, nous retrouverons ainsi les cas d'hyperalbuminose accompagnant des séquelles de méningite.

Nous avons insisté sur le fait que l'hyperalbuminose isolée doit, en clinique, faire craindre une lésion parenchymateuse sous la lésion méningée qui peut exister. Nous croyons que les constatations anatomiques suivantes donnent à la fois la preuve de ce fait et expliquent le mécanisme de l'hyperalbuminose.

Gennerich, injectant un colorant sous forte pression dans l'arachnoïde d'un cadavre de P. G., a vu en face des zones d'adhérence de la pie-mère, les grains colorés se disséminer *régulièrement* dans l'écorce, entre les cellules nerveuses **et non pas seulement** autour des vaisseaux : il y voit la **démonstration** de sa théorie de l'infiltration du tissu nerveux par le liquide céphalo-rachidien, cause du développement des lésions nerveuses graves. Disons simplement qu'il a prouvé ainsi la béance des espaces lymphatiques au niveau des zones d'adhérence de la pie-mère : nous y trouvons l'explication de l'hyperalbuminose résiduelle par le passage direct et en abondance de la lymphe dans le liquide céphalo-rachidien dans ces régions. On voit que dans cette hypothèse nous ne faisons pas de part aux modifications de la perméabilité des parois méningo-vasculaires.

EN RÉSUMÉ :

Toutes les hyperalbuminoses isolées durables peuvent aisément s'expliquer par des lésions de sclérose parenchymateuse ayant oblitéré les vaisseaux, élargi les voies lymphatiques, et déterminé ainsi le passage direct dans le liquide **céphalo-rachidien** de la lymphe non épurée par les gaines périvasculaires.

A l'hyperalbuminose inflammatoire par méningite, nous opposons donc une hyperalbuminose d'origine parenchymateuse par trouble circulatoire.

Il n'est pas permis d'assimiler rigoureusement les réactions du liquide *sous-arachnoïdien* avec celles des exsudats formés *dans* les séreuses ; pourtant nous ne pouvons nous empêcher d'indiquer quelques analogies entre la

pathologie du liquide céphalo-rachidien et celle d'autres humeurs de l'organisme.

Ainsi nous pouvons schématiser nos conceptions sur le dualisme des causes de l'hyperalbuminose en comparant celle-ci à l'ascite. De même qu'il est des ascites par inflammation du **péritoine**, il est des hyperalbuminoses par inflammation des **méninges** ; aux ascites d'origine hépatique, par cirrhose, nous assimilerions volontiers l'hyperalbuminose d'origine **cérébrale**, tandis qu'à l'ascite de l'anasarque répondraient les modifications du liquide rachidien d'origine **sanguine**, telle que l'hyperalbuminose des **hypertendus** ; enfin, les néoplasmes feront de l'ascite par compression portale ou bien par propagation péritonéale, comme la gliomatose fait de l'hyperalbuminose par œdème cérébral ou en se généralisant à toutes les **méninges**.

— Au point de vue de l'évolution des accidents, les réactions méningitiques ne sont-elles pas comparables à la phase initiale de la **néphrite aiguë**, avec les cylindres épithéliaux et le sang dans les urines ? Et la phase terminale d'hyperalbuminose **résiduelle** n'est-elle pas l'homologue des **albuminuries résiduelles** fixées à un taux immuable ? Et ne trouvons-nous pas entre ces deux types extrêmes les **mêmes états intermédiaires** ? en particulier la maladie qui s'atténue, tend à évoluer vers la cicatrisation, et qui pourtant est prête à se réveiller, à la moindre occasion, infection accidentelle, surmenage, etc. ? Il n'est pas jusqu'aux difficultés du diagnostic et du pronostic qui ne soient semblables.

Conclusions sur l'origine de l'hypéralbuminose

Tous les **faits cliniques** que nous avons passés en revue montrent donc que les modifications les plus grossières du liquide céphalo-rachidien relèvent de l'inflammation des méninges, mais que des lésions des seules parois méningées sont impuissantes à les expliquer toutes ; et qu'il existe en outre une série d'altérations plus fines, décelables seulement **par des procédés chimiques spéciaux**, par des méthodes sérologiques, par des réactions colloïdales, et que la plupart de ces modifications ne peuvent s'expliquer par la seule intervention des méninges et du sang : elles se conçoivent au contraire très simplement si l'on admet l'intervention du parenchyme nerveux dans leur détermination. Le mécanisme paraît en être une déviation anormalement abondante de la lymphe nerveuse vers les espaces sous-arachnoïdiens.

Cette conception permet de comprendre l'existence de l'hypéralbuminose rachidienne dans toutes ses modalités et nous fait même entrevoir l'existence de réactions cytologiques du liquide indépendantes de toute inflammation des méninges.

TROISIÈME PARTIE

Recherches Personnelles

CHAPITRE PREMIER

Généralités

IDEES DIRECTRICES

Tout ce qui précède nous autorise à penser qu'il peut exister dans le liquide céphalo-rachidien des substances organiques d'origine nerveuse, c'est-à-dire des déchets provenant soit de la nutrition normale, soit de la désintégration cellulaire du parenchyme cérébral. Nous sommes en droit de les supposer voisines de la composition des albumines le constituant ; c'est pourquoi nous avons cru possible de les identifier par voie sérologique.

On sait la spécificité des réactions d'immunité. Nous avons admis que la désintégration de la substance cérébrale humaine injectée dans les tissus d'un animal pouvait mettre en circulation chez celui-ci des corps comparables à ceux que contient la lymphe nerveuse de l'homme : nous avons pensé que ces corps seraient capables de créer une immunité de l'animal, immunité dont les réactions

sérologiques pourraient être utilisées dans un but de diagnostic. Nous avons espéré qu'en faisant réagir le sérum ainsi préparé sur du liquide céphalo-rachidien nous pourrions y démontrer la présence de l'antigène correspondant : elle se manifesterait par une précipitation ou par la déviation du complément recherché suivant la méthode de Bordet et Gengou.

La question préalable qui se pose est de vérifier que ces procédés sont applicables à la discrimination des diverses substances provenant d'un même individu. Avant d'exposer nos recherches, nous allons donc résumer les résultats obtenus sur ce point par les expérimentateurs qui ont ainsi tenté l'analyse de liquides organiques complexes.

METHODE DE PRECIPITATION

TECHNIQUE GÉNÉRALE

La méthode des précipitations est très séduisante par sa simplicité. Rappelons en quoi elle consiste.

Quand, avec une technique convenable, on immunise un animal, par exemple un lapin, avec un antigène organique, tel que du sérum humain, le sérum de l'animal immunisé mis au contact de l'antigène donne naissance à un précipité : on qualifie de précipitine l'immun-sérum jouissant de ces propriétés.

Ces réactions sont d'une extrême sensibilité, et employées couramment en médecine légale. On obtient à tout coup des précipitines capables de déceler le sérum humain en dilution au 1/1.000, et bien souvent à des concentrations infiniment plus faibles. D'après Linossier et

Lemoine, on peut arriver à mettre en évidence dans une solution un centième de milligramme d'albumine.

PRÉPARATION DES SÉRUMS

Pour la préparation des sérums presque toutes les méthodes sont utilisables. De nombreux auteurs se sont attachés à définir la technique la plus sûre et la plus rapide ; on en trouvera plusieurs indications dans le livre de Bordet. Citons la méthode classique :

3 à 5 injections dans le péritoine de 10 à 15 cmc. de sang, à des intervalles de 4 à 7 jours ; saignée une semaine plus tard.

Les animaux doivent être laissés à jeun 48 heures avant la prise du sang, afin d'avoir un sérum limpide.

PROCÉDÉS D'ANALYSE

La précipitation directe est le procédé le plus employé et, il faut bien le reconnaître, le seul qui donne quelque sécurité. En notant les minima de temps ou de concentration nécessaires pour obtenir un précipité, on a une mesure grossière permettant la comparaison des réactions.

Pour les analyses de liquides complexes, on peut employer les précipitations fractionnées successives, après centrifugation de premier précipité donné par un réactif. Il est à noter, d'ailleurs, que les résultats obtenus ne sont pas les mêmes si on opère en présence du précipité rassemblé au fond du tube, ou si on fait la deuxième réaction sur le liquide clair préalablement décanté dans un

autre tube. Il importe que les centrifugations soient faites à très grande vitesse.

TECHNIQUE DE LA PRÉCIPITATION

La technique de la réaction varie un peu suivant les auteurs :

Les uns se contentent de superposer, sans les mélanger, dans un tube le liquide à examiner et le sérum précipitant, comme dans la recherche de l'albumine dans les urines par l'acide nitrique : ce procédé à l'inconvénient d'exiger une quantité importante de sérum actif.

Les autres font un mélange intime des deux réactifs, et observent l'apparition du louche : la réaction est ainsi un peu moins sensible si on ne dispose pas d'un procédé de mesure. Mais elle est plus simple d'exécution en pratique, et permet de varier plus facilement le taux des dilutions en présence.

La précipitation est immédiate, demandant de quelques secondes à cinq minutes, pour les concentrations fortes ; elle est plus lente à apparaître quand les dilutions sont très étendues. La plupart des auteurs lisent les résultats au bout d'une heure ou deux.

Les conditions de la production des précipités ont été bien étudiées par Linossier et Lemoine. Elle se fait un peu plus vite vers 37°, mais est possible à toutes les températures comprises entre 0° et 58°. Elle se fait bien aussi en milieu saturé de chloroforme, indication précieuse à utiliser pour diminuer les chances d'altération des sérums par infection. La précipitation est optima en milieu iso-

tenique, diminue par addition de chlorures, et est gênée par l'acidité des liquides.

RESULTATS CONNUS. METHODES DE PRECIPITATION

ANALYSE DE DIVERS LIQUIDES

La bibliographie de la question des précipitations est assez chargée. On y trouve des constatations contradictoires ; nous allons indiquer rapidement les principaux résultats acquis.

Dans les travaux de Linossier et Lemoine, on trouve tout l'essentiel : techniques, conditions de précipitation, épuisement des propriétés précipitantes, diagnostic des espèces animales.

Sur ce point, ils ont établi que l'immun-sérum préparé avec le sérum d'un animal donné précipite énergiquement ce sérum et celui des animaux de même espèce, et qu'il n'y a aucune différence appréciable pour des sérums appartenant à des individus de races différentes, mais de même espèce (bœuf).

L'immun-sérum précipite toujours avec une intensité variable toutes les humeurs physiologiques ou pathologiques des individus de l'espèce correspondante. Fleig, qui a étudié le liquide céphalo-rachidien — nous y reviendrons, — a précisé l'influence dans ces précipitations de l'abondance des globulines, dont le rôle avait déjà été signalé par Nolf.

Enfin, Bordet a montré que la précipitation se fait aussi, quoique très faiblement, avec le sérum d'animaux d'autres espèces.

Plusieurs auteurs, tels que Forssner, Fleisher et ses collaborateurs, en utilisant des extraits de divers organes comme antigènes, confirment ces résultats généraux de l'influence dominante de l'espèce animale dans les réactions des précipitines.

L'application en a été faite par Uhlenhuth à la médecine légale, et c'est à cet auteur qu'on doit le seul fait actuellement connu qui fasse exception aux lois de spécificité ci-dessus indiquées.

Il a pu réaliser une précipitine qui agissait électivement sur les albuminoïdes du cristallin du bœuf et de plusieurs autres espèces, et qui était totalement inactive sur toute autre humeur ou extrait d'organe ou le sérum du bœuf, à l'exception pourtant du corps vitré de cet animal (qui avait fourni l'antigène).

Le même auteur a aussi obtenu une précipitine agissant instantanément sur le jaune d'œuf dilué à 1 pour 4.000. et ne précipitant que très lentement et très faiblement le blanc d'œuf au 1/10.

En résumé, si les réactions d'immunité sont surtout en rapport avec l'espèce animale en cause, — disons sont surtout fonction de la « spécificité zoologique », — on voit qu'il n'est pas impossible de mettre en évidence d'autres réactions en rapport avec ce que nous qualifierons une « spécificité anatomique » caractéristique de certains tissus.

À côté des précipitations électives, on a tenté l'analyse de substances complexes par des précipitations successives.

Plusieurs essais ont été couronnés de succès. Ascoli en

a donné les lois dans le cas du sérum de lapins traités par le sérum de cheval total ou par ses albumines partielles, sérine, globuline, etc... L'immun-sérum obtenu, quel qu'il soit, précipite par l'un quelconque des antigènes du sang de cheval. En outre :

— la précipitine préparée avec le sérum total, puis traitée par une des albumines partielles, ne précipite à nouveau, après décantation, qu'en présence d'une autre des albumines.

— une précipitine faite avec une seule des albumines partielles, précipite toujours une première fois par l'une quelconque **des autres albumines** du cheval, mais après décantation, elle ne peut réagir que sur l'albumine qui a servi à la préparer.

récioproquement, cette précipitine partielle, traitée d'abord par son antigène, ne précipite plus ensuite avec aucune autre substance.

Forssner a fait une longue expérimentation sur la possibilité de différencier les albumines provenant de divers organes d'un même individu ; l'interprétation est difficile.

Au point de vue des résultats pratiques, citons les suivants :

Weichardt a réalisé un sérum anti-placentaire, qui traité une première fois par du sérum humain, devient ensuite spécifique du placenta.

Hektoen, qui a repris des travaux de Pfeiffer, a obtenu par injection de sperme humain au lapin, un immun-sérum qui, précipité d'abord par du sérum humain, ne se trouble plus ensuite qu'en présence de sperme. La

moyenne des chiffres qu'il donne est la suivante : neuve, la précipitine se trouble en présence de sérum sanguin dilué à 1 pour 3.000 ou de sperme dilué à 1 pour 700. Après précipitation par le sérum, elle ne réagit plus sur lui, et se trouble encore en présence de dilutions de sperme atteignant 1 pour 300.

Ce faisceau d'expériences nous a donné l'espoir d'arriver par ces méthodes sérologiques à faire progresser nos connaissances sur l'origine des diverses substances organiques qu'on peut rencontrer dans le liquide céphalo-rachidien. Mais dans leur application il faut toujours avoir présentes à l'esprit cette conclusion de Linossier et Lemoine :

« Les sérums précipitants ne caractérisent d'une manière spécifique ni une forme chimique, ni les albumines d'une espèce animale déterminée. Là où on a cru voir une action spécifique, un examen attentif ne permet de voir qu'une action particulièrement intense ».

Mais c'est le propre de tous tes tests biologiques, et quelques difficultés d'interprétation dans les cas particuliers, n'en diminuent nullement la valeur, comme le montre bien en pratique, l'utilisation, universellement adoptée des méthodes de diagnostic cytologique et sérologiques introduites en clinique par le Professeur Widal et ses élèves.

ETUDE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Dès tentatives d'étude du liquide céphalo-rachidien ont été déjà faites au moyen des précipitines.

La première est due à Fleig, qui faisant réagir le liquide

sur le sérum d'un lapin immunisé avec du sang humain, conclut à l'origine sanguine de l'albumine rachidienne. Mestrezat par la même technique obtient des résultats identiques : neuf liquides normaux sont troublés par des précipitines médiocrement actives contre le sérum sanguin.

Inversement on a cherché à faire des précipitines avec l'albumine du liquide céphalo-rachidien : Mocinresco obtint ainsi un immun-sérum qui précipitait aussi bien le liquide céphalo-rachidien que le sérum sanguin. F. Buck de son côté a fait des recherches analogues, et dans un rapport sur la composition du liquide céphalo-rachidien, il écrit : « L'albumine (globuline, sérine) n'est pas un simple produit de filtration, et ne correspond pas entièrement dans sa composition aux albumines du sérum sanguin. Nous avons injecté à doses répétées au lapin du liquide céphalo-rachidien riche en albumine. Or le sérum de ce lapin précipite *in-vitro* le liquide céphalo-rachidien et non le sérum du patient. »

Hektoen et Neymann ont étudié le liquide céphalo-rachidien au moyen de précipitines préparées avec du sérum total ou ses albumines partielles ; les réactions sont nulles ou faibles avec les liquides normaux, elles sont intenses avec les liquides de P. G.

C'est en possession de ces documents contradictoires, que nous avons entrepris nos recherches par la méthode des précipitations.

CHAPITRE II

Etude du liquide céphalo-rachidien

LIQUIDES ETUDIES PAR LES PRECIPITINES

Nos recherches ont porté sur des liquides céphalo-rachidiens provenant pour un petit nombre du service de Monsieur Ravaut à Saint-Louis, et du service du Professeur Widal à Cochin ; les autres venaient de la Salpêtrière où nous avons été accueilli avec la plus grande bienveillance par les chefs de services. Nous renouvelons nos remerciements à M. le Docteur Souques, à M. le Docteur Crouzon, et tout spécialement à M. le Professeur Guillain, et à ses collaborateurs, MM. Léchelle et I. Bertrand, qui nous ont procuré les plus nombreux matériaux de travail. En mettant à notre disposition les liquides nécessaires, ils ont bien voulu nous communiquer leurs diagnostics cliniques et les résultats de leurs propres examens de laboratoire.

Des renseignements précieux nous ont été donnés par nos collègues internes des services de la Salpêtrière, ainsi

que par M. le Docteur Béhague ; nous les en remercions vivement.

Nous n'avons fait aucune sélection dans les liquides, nous attachant cependant de préférence aux cas de lésions cliniques caractéristiques et s'accompagnant habituellement de lésions nerveuses importantes.

TECHNIQUE EMPLOYÉE

PRÉPARATION DES RÉACTIFS

Toutes nos précipitines ont été préparées par injection au lapin de produits d'origine humaine.

Après examen attentif des divers procédés publiés, nous nous sommes à peu près limités aux deux techniques suivantes :

1° 3 injections intraveineuses quotidiennes de 1 à 2 cmc. d'antigène ; saignée 5 jours après la dernière injection.

2° 4 à 5 injections intramusculaires, à 4 ou 5 jours d'intervalle, de 2 à 10 cmc. de l'antigène ; saignée 7 jours après la dernière.

Nous réservions la première méthode aux liquides limpides, et la seconde aux émulsions de tissus.

RÉACTIFS ÉTUDIÉS

Nous avons ainsi réalisé deux sortes de précipitines. les unes actives contre le sérum sanguin, les autres contre le tissu nerveux. Nos antigènes (précipitogènes) étaient :

1° Du sérum humain, mélange de 2 ou 3 sérums d'adultes jeunes, à réaction de Wassermann négative.

2° Des préparations de cerveau humain normal, prove-

nant d'un individu mort d'une affection médicale aiguë, et que nous devons à l'obligeance de M. I. Bertrand ; cette pièce a été desséchée dans le vide à froid par les soins de M. Choay, à qui nous adressons ici nos remerciements. Elle nous a servi à préparer trois types d'antigènes :

a) Emulsion par broyage dans l'eau physiologique grossièrement filtrée sur gaze pour la débarrasser des particules solides trop volumineuses ;

b) Emulsion dans l'eau physiologique de matière cérébrale broyée et lavée trois fois à l'eau physiologique, la séparation étant obtenue par centrifugation à grande vitesse ;

c) Macération à froid dans l'eau physiologique, filtrée sur papier ou décantée par centrifugation.



TERMINOLOGIE

Nous conviendrons d'appeler « *antisang* » et « *anticerveau* » les immun-sérums précipitants ainsi préparés.

TECHNIQUE DES RÉACTIONS DE PRÉCIPITATION

La précipitation est très facile à obtenir, il suffit de mélanger à l'antigène le sérum précipitant pour voir se produire un flocculat qui ne tarde pas à se concréter et tombe ensuite lentement au fond du tube.

En général, nous faisons un mélange de 4 parties de la dilution d'antigène pour 1 de précipitine.

Pour rendre comparables le sérum sanguin et le liquide céphalo-rachidien, nous avons adopté comme type la di-

lution sérique à 1 pour 200 d'eau physiologique, dont la teneur en albumine (0 gr. 40) est du même ordre de grandeur que celle du liquide céphalo-rachidien pur. Pour celui-ci, la nécessité de l'économiser nous a souvent imposé de le diluer à la moitié ou au tiers.

C'est aussi la raison d'économie qui nous a fait préférer la précipitation par mélange intime des réactifs à leur superposition dans le tube, bien que ce procédé soit un peu plus sensible.

Il nous a paru indifférent que la réaction fût faite à 37° ou à la température du laboratoire ; elle continue très bien à la glacière, quoique plus lentement qu'à l'étuve. La précipitation, quand elle est intense, est visible en quelques minutes ; mais nous avons toujours préféré attendre au moins deux heures, et le plus souvent près de vingt-quatre heures.

PRÉCAUTIONS A PRENDRE

Il est indispensable de n'opérer que sur des réactifs parfaitement limpides : c'est-à-dire sur des liquides conservés aseptiquement à la glacière. Le liquide céphalo-rachidien prélevé et conservé sans précautions spéciales se trouble très rapidement : en trois jours, en moyenne, il devient inutilisable. Les sérums se gardent généralement un peu plus longtemps.

Pour les mêmes raisons, il importe de ne pas prolonger le séjour des tubes plus d'une heure à l'étuve à 37°.

Enfin le vieillissement aseptique, au bout de quelques semaines, même sans infection apparente, peut faire disparaître le pouvoir précipitant des immun-sérums, ou

leur faire perdre leur spécificité ; assez souvent, il y apparaît spontanément un trouble qui se dépose lentement, à la suite de quoi leurs qualités sont modifiées, mais pas toujours abolies.

LECTURE DES RÉSULTATS

La constatation d'un précipité n'est facile que lorsqu'il est abondant ; mais au cours de notre travail, nous nous sommes trouvés à chaque instant en présence de louches d'interprétation fort difficile. Même en opérant dans des tubes parfaitement propres et limpides, on est parfois gêné par un peu de lactescence des sérums ; il est alors très délicat d'apprécier s'il y a ou non augmentation du louche.

Ces difficultés nous ont fait un moment abandonner la méthode de **précipitines**, surtout parce qu'il nous était impossible de comparer entre eux les résultats obtenus d'un jour à l'autre, faute d'une échelle de comparaison, car le souvenir qu'on peut garder de l'aspect d'un louche vu quelques jours auparavant est une mesure bien incertaine. L'aspect et le peu de densité des précipités habituels ne nous permettaient pas l'emploi comme échelle de comparaison du précipité de chlorure d'argent, si commode pour les dosages d'albumine par la technique de Ravaut et Boyer.

Récemment, grâce à l'obligeance de M. Gastou, nous avons pu perfectionner considérablement la lecture des réactions par la mesure de l'opacité des précipités au photomètre de Vernes, Bricq et Yvon. La plus petite différence perceptible à l'œil nu entre deux flocculats corres-

pènd à une différence d'une quinzaine de degrés de l'échelle de l'appareil ; or, comme nous mesurons une opacité de liquide à deux ou trois divisions près, l'emploi du photomètre quintuplera la précision de nos lectures. En outre, avantage primordial, il rend comparables entre elles des mesures faites à plusieurs jours d'intervalle, condition fondamentale de toute statistique sérieuse. La mesure se fait en comparant avec un tube témoin sans antigène, le mélange précipité, soigneusement agité pour répartir régulièrement le trouble.

ACTION DES PRECIPITINES ANTISANG

Les immun-sérums obtenus avec du sang humain précipitent, nous l'avons dit, le sérum humain dans les dilutions à 1 pour 1.500 à 3.000 en général, et, sans exception aucune, les dilutions comprises entre le 1/30^e et le 1/500^e.

Ces antisang précipitent aussi les liquides céphalo-rachidiens, nous l'avons constaté :

24 fois sur 40, c'est-à-dire dans 60 % des cas.

Bien que n'ayant pas fait de mesures photométriques, il nous a semblé que, dans un liquide précipité, le précipité a la même densité que celui donné par une dilution de sérum humain de même concentration en albumine.

INFLUENCE DE L'ALBUMINE

L'abondance de l'albumine rachidienne ne nous a pas cependant paru conditionner la densité du précipité ; les variations de celui-ci sont peu importantes et se font tantôt dans le même sens, tantôt en sens inverse de celles de l'albumine.

Nous avons fait la moyenne des quantités d'albumine contenues dans les liquides qui précipitent, et dans ceux qui ne précipitent pas. Nous trouvons respectivement dans ces liquides 0 gr. 55 et 0 gr. 56, c'est-à-dire exactement le même taux. La précipitation n'est donc pas la conséquence de l'hyperalbuminose.

INFLUENCE DES GLOBULINES

La présence de globulines ne paraît pas non plus la cause des **réactions positives**, comme en témoigne le tableau ci-dessous. (La présence des globulines a été décelée par les réactions de Pandy et de Weichbrodt, résultats du laboratoire du service de M. le Professeur Guillaïn.)

Les liquides suivants pour lesquels les réactions des globulines étaient :

Ont précipité	Positives	Négatives
l'anti-sang :	Duc..., Amyotrophie	Pag..., Sciatique
	A = 0,85 C = 53 W —	A = 0,40 C = 0 W —
N'ont pas précipité :	Lan..., Hémiplegie	Lav..., Parap. d'Erb.
	A = 0,71 C = 15 W ++	A = 0,22 C = 1,6 W —
		Mar..., Monoplégie
		A = 0,22 C = 0 W —
		Pil..., Lèpre nerveuse
		A = 0,22 C = 0 W —

INFLUENCE DES LYMPHOCYTES

Une lymphocytose légère (jusqu'à 15 éléments) n'augmente pas le pourcentage des précipitations obtenues.

Sur 5 cas de réaction lymphocytaire forte (plus de 40 cellules par mmc.), nous avons 3 fois précipitation forte, 2 fois absence de louche.

Or, ces deux derniers cas concernent des liquides centrifugés et décantés par nous *immédiatement* après la ponction lombaire.

Le tableau suivant rend compte de ces résultats :

Précipitent :	Ser..., Mén. syph....	A = 1,50	C + + +	W + +
	Duc..., amyotrophie..	A = 0,85	C = 53	W ———
	Dev..., mén. syph....	A = 2,00	C + + +	W + +
Ne précipitent pas :	Co..., P. G.....	A = 0,40	C + +	W + +
	Bar..., mén. syph....	A = 1,00	C + + +	W + +

INFLUENCE DE LA RÉACTION DE WASSERMANN

La réaction de Wassermann est indépendante de la précipitation par les immun-sérums antisang :

Parmi les liquides examinés :

6 liquides positifs	et 17 liquides négatifs	Précipitent
4 — —	13 — —	Ne précipitent pas

INFLUENCE DE L'ÉVOLUTION DE LÉSIONS DESTRUCTIVES

La précipitation est sans rapport avec l'évolution ou l'arrêt de la maladie. En ne conservant que les cas où le diagnostic clinique était assez complet pour permettre cette distinction d'une façon certaine, nous avons constaté les faits suivants, en nous plaçant au point de vue de l'existence ou non de lésions dégénératives de la substance nerveuse :

II LIQUIDES PRÉCIPITENT

Qui se répartissent ainsi :

<i>Lésions évolutives</i> : 7 cas		<i>Aucune lésion</i> : 4 cas	
2 scléroses en plaques		1 méningite syphilitique guérie	
Néz.....	A = 0,20 C = 0	Mar.....	A = 0,20 C = 0,2
Cai.....	A = 0,40 C = 10		
2 tumeurs,		3 normaux.	
X.....	A = 1,00 C = 0		

Reg.....	A = 0,50	C = 0	Ser.....	A = 0,25	C = 0
I syphilis.			Via.....	A = 0,30	C = 1 4
Bon.....	A = 0,40	C = 7,4	Bau.....	I = 0,25	C = 0
I chorée (encéphalite ?)					
Ric.....	A = 0,25	C = 2,2			
I amyotrophie syphilitique.					
Duc.....	A = 0,85	C = 53			

5 LIQUIDES NE PRÉCIPITENT PAS

Qui se répartissent ainsi :

Lésions évolutives : 4 cas.

Lésions cicatrisées : 1 cas.

I amyotrophie.

I ramollissement ancien.

Dai..... $\frac{1}{2}$ A = 2,00 C = 12

Mar..... A = 0,22 C = 0

I lèpre nerveuse.

Pil..... A = 0,22 C = 0

I ramollissement récent.

Rac..... A = 0,60 C = 0

I encéphalite épidémique récente.

Ber..... A = 0,30 C = 0

EN RÉSUMÉ :

Contrairement à ce qui a été antérieurement publié, les précipitines préparées avec du sérum humain ne troublent pas tous les liquides céphalo-rachidiens ; et il est probable que ce sont les produits de la désintégration de globules sanguins qui donnent naissance à la précipitation, quand elle se produit. La présence d'un excès d'albumine ou de globuline n'a aucune influence sur les réactions.

ACTION DES PRÉCIPITINES ANTICERVEAU

La moitié seulement des immun-sérums obtenus avec des préparations à base de cerveau précipitent le sérum sanguin, en dilution au 1/200°.

ACTION PROPRE

Sur 10 précipitines étudiées, une seule était inactive aussi bien sur le liquide céphalo-rachidien que sur un extrait cérébral et le sérum sanguin. En ne tenant pas compte de cette dernière, nous constatons que :

45 fois sur 49 les liquides céphalo-rachidiens sont précipités, soit dans la proportion de 91 % des cas.

ACTION COMPARÉE AVEC LES ANTISANG

Ce pourcentage, infiniment plus élevé que celui des précipitations avec les sérums antisang, n'est pas en relation directe avec l'action de ces derniers sur les liquides.

Sur 27 liquides étudiés parallèlement avec les deux réactifs :

2 liquides NE PRÉCIPITENT ni par l'un, ni par l'autre

Bau..., enfant norm....	A 0,25	C 0	W —	B —
Dai..., amyotrophie....	A 2,0	C 12	W —	B ++

5 liquides PRÉCIPITENT seulement par l'immun-sérum ANTI-CERVEAU

Bau..., méning. syphil.	A 1,00	C +++	W +++	B +++
Cor..., Méning. syphil.	A 0,40	C ++	W +++	B ++
Rou..., hémiparésie....	A 0,22	C 0	W —	B —
Lan..., hémiplegie....	A 0,71	C 15	W ++	B ++
Lai..., Adénie éos. prur..	A 0,35	C 1	W (sang) —	—

20 liquide PRÉCIPITENT par les deux immun-sérums

	Alb.	Cell.	Wass.	Benj.
Via..., normal.....	0,30	1,4	— —	— —
Bon..., sclérose en pl.....	40	7,4	— —	— —
Ros..., Tortic. mental.....	15	1	— —	— —
X, tumeur cérébrale.....	1,00	0	— —	— —
Tra..., labyrinth. syph.....	25	2,2	— —	— —
Ric..., chorée (encéph. ?)....	30	2,6	++—	— —
Maz..., P. G.....	20	0,2	+++	— —
Ser..., normal.....	25	0	— —	— —
Sér..., méning. syphil.....	25	0	— —	— —

All..., parapl. spasm.....	1.50	+++	+++	++
Pag..., sciatique.....	40	0.5	--	--
Duc..., amyotrop. syphil....	85	53	--	--
Car..., épilepsie.....	22	0	--	--
Reg..., tumeur cérébrale....	50	0	--	--
Méz..., sclérose en pl.....	22	0	--	--
Cai..., —	40	10	--	++
Bul..., Tabès.....	40	+	+++	--
Des..., méningite syph.....	2 00	+++	+++	++
Bon..., normal.....	30	0	--	--
*Mic..., syphilis second.....	20	0	--	--

Dans ces tableaux, nous avons porté la quantité d'albumine, le nombre des cellules par mmc. (ou l'intensité de la réaction cytologique appréciée après centrifugation, de 0 à +++), la réaction de Wassermann, et la réaction du benjoin colloïdal.

On voit qu'il n'est possible de tirer une interprétation de la comparaison de ces résultats.

Nous verrons plus loin les tentatives que nous avons faites pour identifier l'existence d'une ou de deux substances précipitables distinctes dans les liquides.

Auparavant, nous rapporterons les résultats généraux en rapport avec les autres constituants du liquide.

INFLUENCE DE L'ALBUMINE

L'abondance de l'albumine rachidienne augmente légèrement l'intensité des précipitations : bien que n'ayant pas fait de mesures photométriques, nous constatons :

- Dans 20 liquides donnant une forte précipitation, un taux moyen d'albumine de..... 0,65
- Dans 15 liquides donnant un précipité faible.. 0,52
- Dans 14 liquides ne précipitant pas..... 0,56

INFLUENCE DES GLOBULINES

La présence de globulines a une action analogue assez nette, malgré le petit nombre de nos expériences. Voici une série de résultats qui se classent naturellement dans l'ordre de la teneur en globulines, qui se trouve être en même temps à peu près celui des précipitations décroissantes :

(G, désigne la réaction des globulines, décelées par les réactions de Pandy et de Weichbrodt.

P désigne la réaction de précipitation.

Nous avons cru bon d'indiquer les principales modifications du liquide, albumine, cellules, Wassermann.)

Dai..., amyotrophie.....	A 2,00	C 15	W — —	G + + +	P + + +
Duc..., Amyotr. syphh..	A 0,85	C 53	W — —	G + —	P + + +
Reg..., tumeur cérébr..	A 0,50	C 0	W — —	G + —	P + + +
Lan..., hémiplegie.....	A 0,71	C 15	W + +	G + —	P +
Cai..., sclérose en pl....	A 0,71	C 10	W — —	G + —	P +
Pag..., sciatique.....	A 0,40	C 0	W — —	G 0	P +
Car..., épilepsie.....	A 0,22	C 0	W — —	G 0	P +
Néz..., sclér. en pl.....	A 0,22	C 0	W — —	G 0	P 0

INFLUENCE DE LA LYMPHOCYTOSE

Une lymphocytose légère ne modifie pas la précipitation, et tous les cas à lymphocytose forte précipitent.

INFLUENCE DE LA RÉACTION DE WASSERMANN

La présence de la réaction de Wassermann dans le liquide est sans aucune relation avec les précipitations.

Sur les 4 liquides qui ne précipitent pas, il y en a 1 seul dont le Wassermann soit positif, ce qui est exactement la proportion des cas positifs dans la série de liquides que nous avons examinés (15 sur 61 connus).

EVOLUTION DE LÉSIONS NERVEUSES

La précipitation paraît un peu plus fréquente quand il y a une affection organique nerveuse avec lésions dégénératives en évolution. En éliminant les cas pouvant laisser un doute sur ce dernier point, nous trouvons :

7 liquides PRÉCIPITENT TRÈS FORTEMENT

Qui se répartissent ainsi :

Lésion active : 4 cas.

Pas de lésion en évolution : 3 cas.

2 tumeurs cérébrales...	{ X..... 1 méning. syph. gcérie. Mar...
1 chorée	{ Reg... 2 normaux { Via...
1 amyotrophie syphil...	{ Ric... Ser...
	{ Duc...

2 liquides PRÉCIPITENT FAIBLEMENT

Qui se répartissent ainsi :

Lésion active : 2 cas.

1 sclérose en plaques... Cai...

1 syphilis disséminée... Bon...

3 liquides NE PRÉCIPITENT PAS

Qui se répartissent ainsi :

Lésion active : 2 cas.

1 amyotrophie Du...

1 sclérose en pl..... Néz...

EN RÉSUMÉ :

Les précipitines préparées avec des extraits cérébraux troublent presque toujours les liquides céphalo-rachidiens ; elles réagissent davantage sur les liquides hyperalbumineux, ou ceux qui contiennent des globulines ; il semble aussi que la précipitation soit plus fréquente quand il y a une lésion dégénérative en évolution.

La comparaison des résultats donnée par les deux variétés de précipitines étudiées, tend à donner une origine

nerveuse aux globulines rachidiennes, et une origine leucocytaire à la sérine.

DISCRIMINATION DES PRECIPITES

Nous avons préparé trois espèces d'antigènes — matière cérébrale totale, matière cérébrale lavée, macération filtrée — et trois variétés correspondantes de sérums précipitants.

L'extrait total nous a fourni un sérum un peu plus actif dans l'ensemble, mais les trois espèces de précipitines ainsi obtenues ont donné sans aucune électivité les mêmes résultats sur quelques dizaines d'essais parallèles. C'est pourquoi nous n'avons pas cru devoir indiquer les réactifs dans les tableaux précédents, déjà suffisamment compliqués.

Dans une autre série d'expériences nous avons essayé de déterminer s'il existait simultanément deux substances dans les liquides rachidiens, l'une précipitant les immun-sérums antisang, l'autre agissant sur les anticerveau. Pour cela nous avons employé la technique des précipitations successives.

Un liquide rachidien est additionné de précipitine anti-sang en quantité notable ; le précipité est éliminé par centrifugation rapide ; puis, après s'être assuré que le liquide ne précipite plus par une nouvelle dose du même

réactif, on recherche la précipitation par la précipitine anticerveau.

Nous avons étudié seulement trois liquides, en dilution dans l'eau physiologique.

1° *Liquide normal : Ser...*

	Dilution.....	1/2	1/10
1 ^{re} précipitation			
(anti-sang.....)	0		+
2 ^e précipitation			
(anti-cerveau).....	0		0

2° *Liquide de méningite syphilitique : Ser...*

	Dilution.....	1/2	1/10
1 ^{re} précipitation.....	+		0
2 ^e précipitation.....	0		+

3° *Liquide de tumeur cérébrale : X...*

	Dilution.....	1/2	1/10
1 ^{re} précipitation.....	+++		+
2 ^e précipitation.....	++		0

A titre de contrôle notons que deux précipitations faites successivement avec la même précipitine anticerveau ont abouti exactement au même résultat, alors que l'emploi de la précipitine antisang deux fois de suite n'a donné, à la fin, aucun précipité.

Ces résultats cadrent avec l'existence d'une substance d'origine nerveuse distincte de celle d'origine sanguine, mais ils n'en font pas la preuve formelle.

Comme les précipités obtenus avec le liquide rachidien sont extrêmement légers, et d'une lecture très difficile, on conçoit que nous ayons momentanément abandonné cette méthode de recherche à une époque où nous ne disposions pas de photomètre, et où une autre méthode nous donnait quelques résultats intéressants ; c'est elle que nous allons étudier maintenant.

CHAPITRE III

Etude du liquide céphalo-rachidien par la méthode de la déviation du complément

Devant les difficultés que nous éprouvions à interpréter les précipitations, nous avons fait un certain nombre de recherches au moyen de la méthode de la déviation du complément.

TECHNIQUE GENERALE

La méthode de Bordet et Gengou consiste essentiellement à mettre en présence un antigène, le sérum chauffé d'un animal immunisé et du complément. Si les réactifs sont en proportions convenables, il y a union de ces substances et fixation du complément contenu dans le mélange : on met en évidence ce phénomène par l'addition de globules rouges sensibilisés.

RÉSULTATS ANTÉRIEURS

Les seuls travaux sur l'application de cette méthode à

l'analyse de liquides organiques, sont ceux de Fleisher, Arnstein et leurs collaborateurs. Ils ont étudié les relations sérologiques qui existent entre différents tissus, foie, rein, cerveau, testicule, muscle, sang : entre leurs mains les réactions n'ont pas montré de spécificité bien tranchée ; elles ont à ce point de vue donné des résultats analogues à ceux qu'à obtenu Forssner par la méthode des précipitations.

TECHNIQUE EMPLOYÉE DANS NOS RECHERCHES PERSONNELLES

PRÉPARATION DES RÉACTIFS

Nous nous sommes servi des sérums préparés en vue des réactions de précipitation. Le plus souvent nous les avons utilisés après chauffage à 55° pendant une demi-heure. Parfois cependant nous nous en sommes servi directement sans chauffage préalable, afin d'éviter l'addition de complément en grande quantité.

TECHNIQUE DES RÉACTIONS

Nous avons disposé les réactions suivant les types les plus classiques. Le titrage du complément était effectué avant chaque série, en présence de tous les réactifs, excepté le liquide céphalo-rachidien à étudier.

Chaque fois que la quantité de liquide nous le permettait, nous disposions trois tubes, soit avec des quantités variables de complément. En général pour un centimètre cube de liquide nous mettions deux gouttes des au-

tres réactifs. Tous les témoins nécessaires étaient faits avec chaque série.

PRÉCAUTIONS A PRENDRE

Une des grosses difficultés de ces recherches a été pour nous le fort pouvoir anticomplémentaire de nos immun-sérums chauffés. La variabilité du complément est aussi source d'ennuis quand on ne dispose pas de liquide en quantité suffisante pour faire autant de tubes qu'il pourrait être utile. Ces réactions sont encore plus sensibles que les précipitations au manque de fraîcheur et aux impuretés des liquides mis en présence. Il nous est arrivé de ne pouvoir interpréter les résultats de certaines séries, soit que l'hémolyse fut générale, soit qu'elle fut insuffisante.

RESULTATS OBTENUS

Nous avons préféré ne pas tenir compte des séries douteuses en raison de l'insuffisance des différences constatées, ou en raison de discordances dans des tubes où les résultats auraient dû être de même sens.

Faisons remarquer, en outre, qu'à plusieurs reprises nous nous sommes assurés que la réaction de déviation du complément était positive avec un antigène nerveux, en l'espèce une macération extemporanée de la poudre de cerveau humain qui nous a toujours servi, et qu'elle était négative avec un sérum normal, quand nous opérons avec un immun-sérum correspondant à la substance cérébrale.

Voici quelques résultats obtenus avec ce dernier réac-

tif ; nous les avons classés par ordre d'intensité décroissante, en indiquant en face du symbole DN le degré de la réaction.

Duc..., amyotrophie syph. A...	0,85	G 53	DN	+++
Lav.... paraplégie d'Erb.....	22	1,6		+++
Pil..... Lèpre nerveuse.....	22	0		+++
Maz..., P. G.....	56	6		+++
Pek..., P. G.....	85	7,2		+++
Grö..., amyotrophie sur Little..	40	2		+++
For..., sclérose en pl.....	30	0,8		+++
Sau..., sclérose en pl.....	56	0		+
Vac..., tabès, lichen.....	25	0		+
Lan..., hémiplegie.....	71	15		0
Dap..., —	40	4		0
St-La... tabès.....	40	22		0
Men... E., friedreich.....	40	1,2		0
Men... V., friedreich.....	22	0,5		0
Gof..., paraplégie.....	56	4,8		0
Sto..., —	22	0		0
Man... normal.....	27	0		0

Ces résultats correspondent à l'action moyenne de deux ou trois immun-sérums anticerveau.

On voit qu'il existe des différences notables entre les liquides. Dans l'ensemble la réaction positive, qui traduirait la présence d'une substance de « type nerveux », ne se voit pas dans plus de la moitié des cas.

INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU LIQUIDE

La présence ou l'absence des globulines ne paraît pas influencer la réaction : dans la série ci-dessus, il y a deux liquides contenant des globulines, dans chacune des deux moitiés de la liste qui comptent l'une les réactions de déviation du complément positives, l'autre les négatives.

On peut voir aussi que l'influence de la quantité des albumines est faible.

INFLUENCE DE L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS

Un seul point nous paraît digne d'intérêt, c'est la répartition des réactions positives par rapport avec l'activité des lésions en cause. Parmi les réactions positives, nous ne trouvons que des maladies en évolution, en cours d'aggravation, c'est-à-dire avec des foyers destructifs en pleine activité, y compris le cas étiqueté brièvement amyotrophie chez un Little.

Le malade « **Vac... Tabes... Lichen** » est un ancien syphilitique guéri, après un traitement très prolongé, d'une méningite grave ; **il était** venu consulter pour un lichen plan ; contrairement à l'habitude on n'a pas découvert dans son liquide la petite réaction qui est classique au cours du lichen, mais ce liquide a, aux yeux de notre méthode, les caractères qui le rapprochent des maladies avec atteinte nerveuse récente : il y a là une indication fort intéressante pour la pathogénie du lichen, encore si obscure ; cela cadre bien avec l'action bien connue de la ponction lombaire sur son évolution.

Nous avons aussi fait les mêmes réactions en employant un immun-sérum préparé avec des injections de sérum humain antisang). Elles ont été positives à peu près dans 55 % des cas, ce qui est très comparable aux résultats donnés par la méthode des précipitines (60 %).

Conclusions sur la nature des Albumines rachidiennes

Au cours de l'exposé de nos recherches, nous avons indiqué, successivement donné les idées que nous suggéraient leurs résultats à mesure que nous les rapportions.

On voit qu'ils confirment l'opinion des auteurs qui considèrent l'albumine rachidienne comme assez différente de celle du sang. Nous ajouterons, et cette constatation nous est personnelle, qu'elle se rapproche davantage des substances protéiques du tissu nerveux. Il serait intéressant de pouvoir vérifier par un nombre suffisant d'expériences si réellement, comme nous l'avons vu, la présence d'une albumine de « type sanguin » est en rapport avec la lyse des lymphocytes dans le liquide. Pour le reste nous n'apportons encore qu'une confirmation globale de la notion de la complexité extrême des albumines rachidiennes et ce n'est qu'une longue statistique qui pourra prouver si réellement les substances de « type nerveux » sont plus abondantes en cas d'affections destructives des centres.

Nous ne considérons pas nos techniques comme actuellement bien au point ; loin de là, il faudra encore de nou-

breuses expériences et des contrôles multiples avant qu'elles permettent de songer à leur utilisation dans un but diagnostic, si leur valeur à ce point de vue devait se confirmer.

Dans un domaine de recherches aussi délicates, il est prématuré de tirer des conclusions définitives d'un si petit nombre de résultats ; tels quels ils nous ont paru éminemment suggestifs, car ils tendent à confirmer l'origine parenchymateuse de certaines albumines rachidiennes, et nous y trouvons un précieux encouragement à poursuivre cette étude.



Conclusions

Les lésions inflammatoires des méninges et les modifications de la composition du sang ne sont pas les seuls facteurs qui régissent la constitution du liquide céphalo-rachidien.

Chez un sujet normal, au repos, la circulation du liquide est presque nulle, et les échanges qu'il effectue avec les centres nerveux très réduits. Il contient cependant quelques éléments provenant de l'activité cellulaire du tissu nerveux, surtout décelables dans l'espace sous-arachnoïdien.

On ne peut expliquer par une origine méningée toutes les hyperalbuminoses, sans réaction cellulaire, qui se rencontrent en clinique, au cours de nombreuses affections aiguës ou chroniques du système nerveux. Il en est de même des modifications qualitatives de l'albumine rachidienne, révélées par plusieurs réactions, mais que les procédés chimiques usuels sont impuissants à définir.

Toutes ces altérations résultent de l'inflammation ou de la sclérose cérébrales, qui déterminent le passage en

quantité notable dans le liquide céphalo-rachidien de la lymphe chargée des produits du métabolisme et de la désintégration normale ou pathologique de la substance nerveuse.

L'application de la méthode des précipitines à l'étude des albumines rachidiennes permet de mieux pénétrer leur constitution. Des premiers résultats obtenus, il ressort que, dans près de la moitié des cas, le liquide céphalo-rachidien ne contient pas d'albumines ayant les réactions de celles du sang. La présence de ces dernières paraît la conséquence de la destruction des lymphocytes dans le liquide ; elle est sans relation avec le taux de l'hyperalbuminose totale ou l'existence de globulines.

Les albumines rachidiennes ont presque toujours les caractères de précipitation des albumines du cerveau : les exceptions sont surtout fréquentes dans les liquides qui ne contiennent ni globulines, ni un grand excès d'albumines, ni une forte lymphocytose.

La réaction de Wassermann est indépendante de ces caractères de l'albumine rachidienne, décelés par les précipitines.

La méthode de déviation du complément est plus difficile à appliquer à l'identification des albumines rachidiennes. Les premiers essais ont indiqué dans plus de la moitié des liquides la présence d'une albumine d'origine nerveuse, et cela toujours dans des cas en évolution active

d'affections qui produisent des destructions anatomiques dans les centres nerveux.

Ces méthodes sérologiques confirment le passage dans le liquide céphalo-rachidien des produits de l'histolyse du tissu nerveux.

Vu le Doyen,

ROGER.

Vu le Président,

WIDAL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Bibliographie

Nous avons groupé les principaux publiés en les classant par ordre chronologique sous les trois chefs suivants :

Liquide céphalo-rachidien normal.

Liquide céphalo-rachidien pathologique.

Sérologie et précipitines.

Le liquide normal

ANATOMIE

MAGENDIE. — Mémoire physiologique sur le cerveau. — *J. de Physiologie expériment. et prat.*, 1828.

KEY et RETZIUS. — Studien in der Anatomie des Nervensystems. Stockholm, 1875-1876.

RETZIUS. — *Das Menschenhirn*, 1896.

CANNIEU. — Bibliographie anatomique, 1898.

CANNIEU et GENTES. — Absence du trou de Magendie. — *Gaz. des Sciences Médic. de Bordeaux*, 16-9-1900.

SALVY. — Histogénèse et Structure des Méninges, 1898.

FINDLEY. — Les plexus choroïdes des ventricules latéraux, Brain, 1899.

SICARD. — Injections sous-arachnoïdiennes. — Thèse Paris, 1899.

CHARPY. — Traité d'anatomie humaine, Tome III, fasc. 2, Paris 1901.

A. PETTIT et J. GIRARD. — Fonction sécrétoire des plexus choroïdes. — *Soc. de Biol.*, 27-7-1901, 14-6-1902. — *Archives d'anatomie microscopique*, sept. 1902.

BRISAUD. Préface in SICARD. — Le liquide céphalo rachidien, Paris, 1902.

- MILJAN. — Structure et relations des gaines lymphatiques péri-vasculaires. — *Soc. d'anat.*, 22 avril 1904.
- LOEPER. — Histologie des plexus. — *Soc. de Biol.* juin 1904.
- MESTREZAT. — Le liquide céphalo-rachidien, Paris 1912.
- POLICARD. — Cytologie des plexus choroïdes. — *Soc. de Biol.* 1912.
- CIACCIO et CAGLIOSI. — *Zeiglers Beiträge*, 1913.
- EUZIERE et GRYNFELT. — *Soc. méd. de Montpellier*, 23-5 et 20-6-1913.
- MOTT. — *Lancet*, 9-2-1914.

PHYSIOLOGIE

- MAGENDIE. — Mémoires sur un liquide: — *Acad. des Sciences*, 10-1-1825. — *Acad. des Sciences* 4-12-1826. — *Journal de Physiol. expér. et Pratique*, 1825 et 1827. — Précis élémentaire de physiologie, Paris, 1838. — Recherches sur le liquide céphalo-rachidien, 1842.
- D'ABUNDO. — Les voies lymphatiques du système nerveux central. — *Ann. di Neurol.*, 1891 et 1896.
- CAVAZZANI. — Physiologie du L. C. R. — *Acc. med. chir. di Sc. nat. di Ferrara*, 1899, 1900, 1901, 1902. — Physiologie des plexus choroïdes. — *Centralbl. M. F. Physiol.* 1903.
- BINSWANGER et BERGER. — Circulation lymphatique. — *Virchow's Arch.*, 1898. *Deutsch. Méd. Wochenschr.*, 8-6 1899.
- GUILLAIN. — Circulation lymphatique de la moelle. — *Revue Neurol.*, 1891.
- SICARD. — Injections sous-arachnoïdiennes. — Thèse Paris, 1899. — Le liquide céphalo-rachidien, Paris, 1902.
- JACOB. — Dural Infusion. — *Berlin. Klin. Wochens.*, 1898. — *Deutsche medic. Wochens.*, 1900.
- ACHARD et LOEPER. — Variations comparatives de la composition du sang et des sérosités. — *Soc. Biol.*, 18 juin 1901, 1902.

- CUSHING. — Sur l'hypertension intracrânienne. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1902.
- CATHÉLIN. — Circulation du liquide céphalo-rachidien. — *Soc. Biol.*, 1903. — *Presse Médicale*, 1903.
- MILLIAN. — La circulation humorale. — *Soc. d'Anat.*, 29 avril 1904.
- NARDELLI. — *Riforma Medica*, 1905.
- FLEIG. — Nutrition d'organes isolés du corps.
- FLEIG. — Milieux nutritifs pour organes isolés du corps. — *Soc. Biol.*, 27 oct. 1907.
- MEEK. — Etude sur les plexus choroïdes. — *Jal of comp. Neurol.* 1907.
- KLOSE et VOGT. — *Mitteilung. a. d. Grenzgebiet der Med. u. Chir.*, 1908-09.
- PARISOT. — Pression du L. C. R. — 19^e Congrès méd. alien. et Neurol., Nantes 1909.
- *Revue Méd. de l'Est*, 1909.
- *Revue Méd. de l'Est*, fév. 1910.
- BOVERI. — Tension du liquide. — *Soc. Biol.* 20 mai 1911.
- MESTREZAT. — Comp. du L. C. R. normal, sa vraie nature. — *Bul. Soc. chim.*, 1911.
- MESTREZAT. — Comp. de liquide céphalo-rachidien, Paris, 1912.
- KAFKA. — Medizin. Klin., 1910. — *Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. psych.*, 1912-1913.
- KRAMER. — La circulation du L. C. R. — *New-York Med. Jal.*, mars 1912.
- SOLOMON THOMPSON et PFEIFFER. — Circul. de la phénolphtaleïne. — *Jal Am. Med. Asso.*, 1912.
- AHRENS. — Circulation L. C. R. Réunion des psych. et Neur. de Hallé., 1912.
- GOLDMANN. — *Archiv. f. Klin. Chir.*, 1913.
- DANDY et BLACKFAN. — Expérimentation sur l'hydrocéphalie. — *Journ. Amer. Méd. Ass.*, 1912. — *Amer. Journ. Dis. of Child.*, 1914. — *Amer. Journ. Dis. of Child.*, 1917.
- THOMAS. — *Journ. of expér. Med.* 1914.

- FRAZIER et PEET. — Sécrétion et circulation. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1-10-1914.
- FRAZIER. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 4-4-1915.
- WEED. — *Journ. of Med. Research.*, 1914. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1915.
- CAVAN, WOOLSEY. — Injection sous-arachn. de trypan bleu. — *Jal. of Nerv. a. Ment. Dis.*, 1915.
- SOLOMON et WELLES. — *Boston Med. and surg. Journal*, 1915.
- DIXON et HALLIBURTON. — *Journ. of Physiol.*, 1913-14. — *Journ. of Physiol.*, 1916.
- LAFORA. — *Revue Neurologique*, 1919.
- STEPLEANU-HORBATZKY. — *Presse Médicale*, 1920.
- DANDY. — Hydrocéphalie expérimentale. — *Ann. of. Surgery*, 1919.
- Les causes de l'hydrocéphalie. — *Bull. John Hopkin's Hosp.*, 1921.
- MESTREZAT. — Acquisitions récentes sur le l. c. r. — *La Médecine*, 1920-21.
- NANAGAS. — *Bul. of John Hopkins Hosp.*, 1921.
- VON MONAKOW. — Circulation du l. c. r. — *Arch. Suisses de Neur. et Psych.*, 1921.
- DAHLSTROM et WIDEROE. — Le l. c. r. et ses voies de communication. — *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, 1921.
- STERM et GAUTIER. — L. c. r. et circ. sang. — *Arch. int. de Physiol.*, 1921. — L. c. r. et éléments nerv. — *Arch. int. de Physiol.*, 1922. — Liq. ventr. et sous-arachn. — *Arch. int. de Physiol.*, 1923.
- BARRE et MORIN. — Pression rach. pendant la trépanation. — *Rev. Neur.*, 1922.
- CESTAN, RISER et LABORDE. — *Ann. de Médecine*, 1923.
- MESTREZAT. — Le l. c. r. dialysat du plasma. — *Acad. Med.*, prix Parod, 1924.
- CESTAN, RISER et PERES. — *Ann. de Médecine*, 1924.
-

Le liquide pathologique

GÉNÉRALITÉS

- LASSAIGNE. — Composition du liquide. — *Ann. Chim. et Phys.*, 1828.
- RANSON. — La présence du sucre dans les liquides pathologiques. — *The Practitioner*, 1890.
- DENIGES et SABRAZES. — Valeur diagnostique de la ponction lombaire. — *Rev. de Médecine*, 1896.
- WINTER. — Concentration moléculaire des liquides de l'organisme. — *Acad. des Sciences*, 26 déc. 1892. — *Arch. de Physiol.*, 1896.
- HALLIBURTON, THOMPSON et HILL. — Observations sur le liquide c. r. de l'homme. — *Proc. of Roy. Soc. London*, 1899.
- WIDAL et RAVAUT. — Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre. Cyto-diagnostic. — *Soc. Biol.*, 18 janv. 1901.
- WIDAL, SICARD et RAVAUT. — Cytologie de la méningite tuberculeuse. — *Soc. Biol.*, octobre 1900.
- Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien. — *Soc. Biol.*, 2 nov. 1900.
- WIDAL, SICARD et MONOD. — *Soc. Biol.*, 2 nov. 1900.
- WIDAL, SICARD et RAVAUT. — Cytologie du liquide céphalo-rachidien. — *Soc. Méd. Hôpit.*, 18 janv. 1901.
- Présence d'un pigment au cours des ictères. — *Soc. Biol.*, 8 févr. 1901.
- RAVAUT et AUBOURG. — Le liquide c. r. après rachicocainisation. — *Soc. Biol.*, 15 juin 1901.
- DIRCKSEN. — Le liquide c. r., sa composition, sa concentration moléculaire. — Thèse Paris, 1901.
- WOLF. — Des éléments de diagnostic tirés de la ponction lombaire. — Thèse Paris 1901.
- MONOD R. — Réactions méningées chez l'enfant. — Thèse Paris, 1902.

- ACHARD et LOEPER. — Variations comparatives de la composition¹ du sang et des sérosités. — *Soc. Biol.*, 18 juin 1901.
- ACHARD, LOEPER et LAUBRY. — Cryoscopie du liquide c. r. — *Arch. Méd. Expér.*, 1901.
- BARD. — Tonicité du liquide c. r. — *Soc. Biol.*, 16 février 1901. — *Bull. Méd.*, 5 janv. 1901.
- Colorations d'origine hémorragique. — *Semaine Méd.*, 1^{re} oct. 1903. — *Soc. Biol.*, 28 nov. 1903.
- MILIAN. — Le liquide c. r. hémorragique. — *Gaz. hebdom.*, 7 août 1902.
- SICARD. — Perméabilité méningée. — *Soc. Biol.*, 1902.
- LERI. — Etude cytologique et cryoscopique. Perméabilité dans les méningites. — *Soc. Biol.*, 5 juillet 1901. — *Archives de Méd. des Enfants*, 1902. — Thèse Paris, 1903.
- WIDAL, SICARD et RAYAUT. — Les albumines du l. c. r. au cours de certains processus méningés chroniques. — *Rev. Neur.*, 2 avril 1903.
- GUILLAIN et PARENT. — Sur la présence l'albumines coagulables par la chaleur dans le l. c. r. des P. G. et de méning. chron. — *Rev. Neur.*, 2 avril 1903.
- SICARD, GUILLAIN et RAVAUT. — Chimie du liq. c. r. — *Arch. de Neurol.*, 1903.
- HIRSCHHORN. — Le liquide c. r. dans la méningite tuberculeuse. — Thèse Paris, 1903.
- NOBÉCOURT et VOISIN. — Les chlorures du liq. — *Arch. gén. de*
— Ponctions lombaires dans les infections broncho-pneumoniques des enfants. — *Rev. des Mal. de l'Enf.*, avril 1903.
- VOISIN. — Les méninges au cours des infections aiguës de l'appareil respiratoire. — Thèse Paris, 1904.
- FRON. — Inflammations méningées, etc. — *Gaz. des Hôp.*, 3 sept. 1903, 5 nov., 10 déc., 12 nov.

- Les hémorragies sous-arachnoïdiennes. — Thèse Paris, 1904.
- WIDAL et FROIN. — Urée dans le liquide c. r. — *Soc. Biol.*, 22 oct. 1904.
- WILSON. — Choline signe de dégénérescence nerveuse. — *Soc. Neur.* 1904.
- SICARD. — Glycométrie du liq. c. r. — *Soc. Neurol.*, 5 mai 1904. — *Soc. Méd. Hôp.*, 17 juin 1904. — *Soc. Méd. Hôp.*, 14 oct. — *Acad. Méd.*, 18 oct. 1904.
- GILLARD. — Le glucose dans le liq. c. r. — Thèse de Lyon, 1904.
- NISSL. — La ponction lombaire en psychiatrie. — *Cent. bl. f. Nerv. u. Ps.*, 1904.
- LARUELLE. — Pression rachidienne. — 1^e Congrès belge de Neurologie, Liège 1905.
- DE BUCK. — La ponction lombaire. — *Ibid.*
- MARIE et VIOLET. — L'albumino-diagnostic dans les maladies mentales. — Congrès de Nennes, août 1905.
- FEUILLE. — L'albumine et la cytolysé dans le liq. c. r. — *Soc. Méd. Hôp.*, 27 avril 1906.
- WIDAL. — Passage du chloroforme. — *Soc. Biol.*, février 1906.
- NONNE et APPELL. — *Arch. f. Psych. u. Nervenkr.*, 1907.
- NONNE. — *Münch. Med. Wochensch.*, 1907.
- ROUS. — Le liq. c. r., pression, albumine, cytologie. — *Amer. Journ. Med. Sciences*, avril 1907.
- VIGOUROUX. — Papillome des plexus choroïdes, etc. — *Rev. Neurol.*, 1^{er} avril 1908.
- WIDAL et ABRAMI. — Cytodiagnostic du cancer des centres nerveux. — *Soc. Méd. Hôp.*, 28 fév. 1908.
- WIDAL et JOLTRAIN. — Biligénie hémolytique locale dans l'hémorragie méningée. — *Soc. Biol.*, 5 juin 1909.
- MESTREZAT et GAUJOUX. — Perméabilité méningée aux nitrates. — *Soc. Biol.*, 13 mars 1919, 27 mars 1919, 24 avril 1909.

- MESTREZAT. — Premier essai d'une chimie pathologique du l. c. r. — Mémoire couronné par la Faculté de Montpellier, 1908.
- NIZZI et PIGHINI. — La pression osmotique du liq. dans les maladies mentales. — *Rev. Neurol.*, 1909.
- VINCENT. — Anticorps précipitants dans le liq. c. r. — *Soc. Biol.*, 5 juin 1909.
- VINCENT et COMBE. — Réaction précipitante sur la tuberculine. — *Soc. Biol.*, 18 déc. 1909.
- LETULLE, LAGANE et VINCENT. — Précipito-diagnostic de la méningite cérébrospinale. — *Soc. Biol.*, 15 mai 1909.
- ANGLADE. — Le liq. c. r. — Thèse Montpellier, 1909.
- MÉNÉTRIER et MALLET. — Infection méningée sans méningite. — *Soc. Méd. Hôp.*, 21 janv. 1909.
- NOGUCHI et MOORE. — Réaction à l'acide butyrique. — *Journal Exper. Medd.*, 1909.
- BAUDOIN et FRANÇAIS. — La réaction butyrique dans le diagn. — *Rev. Neur.*, 1910.
- NOGUCI. — Relations des protéines, lipoides et sels avec la réaction de Wassermann. — *Journal Exper. Medic.*, 1909.
- HOUGH. — Réactions à l'acide butyrique et cytologie. — *Gaz. Hosp. f. Ins.*, 1910.
- JONES. — Les protéides du liq. dans la P. G. — *Rev. of Neur. a. Psych.*, juin 1910.
- LABUZE. — Réactions méningées dans les polynévrites. — Thèse Montpellier, 1910.
- MOTT. — Conférences sur le liq. c. r. — *Lancet*, 2 juillet 1910.
- TROISIER. — Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires. — Thèse Paris, 1910.
- VOISIN et PAISSEAU. — Les réactions méningées au cours des encéphalopathies chroniques de l'enfant. — *Arch. des mal. des Enf.*, 1910.
- PANDY. — Nouvelle réaction du l. c. r. — *Neues Centralbl.*, 1^{er} sept. 1910.

- SICARD et FOIX. — Le liq. c. r. au cours des pachyméningites rachidiennes. — *Soc. Neurol.*, 1910.
- Glucose rachidien et septicité. — *Soc. Neurol.*, mars 1911.
- MESTREZAT. — Le l. c. r. — Thèse Montpellier, 1911.
- KAFKA. — Etudes sur le l. c. r. — *Zeitsc. f. Neur. u. Psych.*, 1912.
- ZALOZIECKI. — Perméabilité méningée. — *Deut. Zeit. f. Nervenh.*, 1916.
- Anticorps dans le l. c. r. — *Arch. f. Hygiene*, vol. 80.
- LOWREY. — Réactions rachidiennes dans le diagnostic psychiatrique. — *Journal of Nerv. a. Ment. Dis.*, 1917.
- ESKUCHEN. — La ponction lombaire, Berlin, 1919.
- FOURRIER. — Le l. c. r. — Thèse Paris, 1920.
- RAVAUT et BOYER. — Procédé de dosage de l'albumine rachidienne. — *Presse Médic.*, 17 janv. 1920.
- RAVAUT et LAIGNEL-LAVASTINE. — Les variations de l'albumine rachidienne dans les psychoses. — *Soc. Méd. Hôp.*, 30 juillet 1920.
- MESTREZAT. — Récentes acquisitions sur le l. c. r. — *La Médecine*, 1920-21.
- FONTECILLA et SEPULVADA. — Le l. c. r., Paris, 1921.
- R. BENARD. — La réaction du benjoin coll. d. les méning. — *Soc. Biol.*, 1921.
- TARGOWLA. — Réaction à l'élixir parégorique. — *Soc. Biol.*, 1922.
- RABEAU. — Les albumines rachidiennes. — Thèse Paris, 1921.
- DAHLSTROM et WIDEROE. — Le l. c. r. dans les aff. syphil. — *Zeits. f. N. u. P.*, 1921.
- GUILLAIN, LAROCHE et MACHEBEUF. — Etude physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal. — *Soc. Biol.*, 30 avril 1921.
- WEINBERG. — L'examen fractionné du l. c. r. — *Münch. Wochenschr.*, mai 1921.

- AYER et FOSTER. — Dosage des albumines totales dans le l. c. r.
— *Journal Am. Med. Ass.*, juil. 1921.
- CHIASSERINI. — Sur l'hydrocéphalie. — *Presse Médicale*, 6 décembre 1922.
- KAFKA. — Le problème du l. c. r. — *Psych. Neur. Wochenschr.*, 1922.
- GUILLAIN, LAROCHE et LECHELLE. — La réaction du benjoin colloïdal, Paris, 1922.
- SICARD. — Ponction transcérébro-frontale. — *Gaz. Hôp.*, 1923.
- JACOBI. — Variations de l'albumine rach. aux différentes hauteurs. — *Münch. Med. Wochens.*, juil. 1923.
- CESTAN, RISER et LABORDE. — Le liquide ventriculaire. — *Ann. de Méd.*, 1923.
- CESTAN RISER et PÈRES. — Physio-pathologie des ventricules cérébraux dans la syphilis nerveuse. — *Ann. de Méd* mars 1924.
- I. BERTRAND. — Les processus de désintégration nerveuse. — Thèse Paris, 1924.

AFFECTIONS DIVERSES

- CEAUFFARD et Mlle LECONTE. — *Soc. Méd. Hôp.*, 12 nov. 1915.
- RAYAUT et KRONULITSKY. — *Soc. Méd. Hôp.*, 16 juil. 1916.
- DE MASSARY. — *Soc. Méd. Hôp.*, 14 déc. 1917.
- LORTAT-JACOB et HALLEY. — Réaction méning. d. la diphtérie.
Soc. Méd. Hôp., 1919.
- DE LAVERGNE. — Paralysie diphtérique. — *Soc. Méd. Hôp.*, 22 octob. 1920.
- HALLEZ et GENIN. — *Soc. Méd.*, 18 oct. 1921.

ENCÉPHALITE ÉPIDÉMIQUE

- ACHARD. — Encéphalite épidémique. — *Acad. de Méd.*, 20 fév. 1920.
- WIDAL. — Encéphalite épidémique. — *Acad. de Méd.*, 27 janv. 1920.
- P. MARI et MESTREZAT. — *Acad. de Méd.*, 3 fév. 1920.

- JEANSELME. — Encéphalite épidémique. — *Acad. de Méd.*,
6 avril 1921.
BOVERI. — Encéphalite épidémique. — *Soc. Biol.*, 2 juil. 1920.
LHERMITTE. — Encéphalite épidémique. — *Gaz Hôp.*, 8 janv.
1921.
BARRE et REYS. — Encéph. épid. — *Bull. Méd.*, 30 avril 1921.
NETTER. — *Acad. Méd.*, 3 fév. 1920.
R. BERNARD. — Les formes frustes de l'encéphalite létargique.
Dissociation albumino-cytologique. — *Soc. Méd. Hôp.*,
20 fév. 1920.

COMMOTION CÉRÉBRALE

- D. LUZENBERGER. — Anat. path. du traumatisme nerveux. —
Arch. di Neurologia, 1897.
SCAGLIOSI. — Altérations histologiques dans la commotion céré-
brale. — *Semaine médicale*, 1898.
CLAUDE, LHERMITTE et LOYEZ. — Histologie d'une commotion
médullaire. — *Soc. Méd. Hôp.*, 30 juillet 1915.
CLAUDE et LHERMITTE. — Le ramol. traumat. de la moelle. —
Encéphale, 10 janv. 1920.
J. LEPINE. — Hématomyélies. — Thèse Lyon, 1900.
RAVAUT. — Les hémorragies internes produites par le choc de
l'explosif. — *Presse médicale*, 8 avril 1915.
— Manifestations nerveuses produites par le vent de l'explo-
sif. — *Académie de Médecine*, 22 juin 1915.
— Les blessures indirectes du système nerveux détermi-
nées par le vent de l'explosif. — *Presse Médicale*, 26
septembre 1915.
GUILLAIN. — Commotions par éclatement : Passim : Réunions
médicales de la VI^e armée 1915-16.
GUILLAIN et BARRE. — *Travaux neurologiques de guerre*, Paris
1920.
C. VINCENT. — Accidents nerveux par déflagration d'explosifs.
— *Revue Neurol.*, 7 avril 1916.
P. MARIE. — Blessés du crâne. — *Rev. Neurol.*, 7 avril 1916.
CLAUDE. — *Rev. Neurol.*, 7 avril 1916.

- DUPUY. — *Soc. Méd. Hôp.*, 29 oct. 1915.
- LERICHE. — Lésions cérébrales par commotion. — *Lyon Chirurgical*, 1^{er} sept. 1915.
- BAUMEL. — Ponction lombaire dans les commotions. — *Lyon Chirurgical*, 1^{er} sept. 1915.
- SOUQUES, MEGEVAND et DONNET. — Analyse précoce du L. C. R. dans les commotions. — *Soc. Méd. Hôp.*, 23 oct. 1915.
- SOUQUES. — *Rev. Neurol.*, 7 avril 1915.
- LERI. — Plusieurs observations : Réunions médicales de la IV^e armée janv. à juin 1916.
- *Rev. de Pathol. de Guerre*, n° 2, 1916.

SYPHILIS

- WIDAL et RAVAUT. — Cytologie du liq. c. r. des syphilitiques. *Soc. Méd. Hôp.*, 1902.
- WIDAL, SICARD et RAVAUT. — Les albumines du liquide céphalo-rachidien au cours de certains processus méningés chroniques. — *Revue de Neurologie*, 2 avril 1903.
- GUILLAIN et PARENT. — Sur la présence d'albumines coagulables par la chaleur dans le liquide C. R. de P. G. et de méningites chroniques. — *Revue de Neurologie*, 2 avril 1903.
- RAVAUT. — Cytologie du liquide c. r. dans la syphilis. — *Ann. de Dermat. et Syphil.* janvier 1903.
- Le liquide c. r. dans la syphilis secondaire. — *Ibidem*, juillet.
- Le liquide c. r. dans la syphilis secondaire. — *Soc. Méd. Hôp.*, 9 oct. 1903.
- Le liquide c. r. dans la syphilis tertiaire. — *Ann. de Derm. et Syph.*, décembre 1904.
- Le liquide c. r. dans l'hérédo-syphilis. — *Ibidem*, février 1907.
- MARCHAND. — Dosage d'albumine dans quelques maladies mentales et spécialement dans la P. G. — *Revue Psych. et Pathol. expér.*, 1903.
- ARDIN-DELTEIL. — Le liq. c. r. des P. G. — *Revue Neurol.*, 3 déc. 1903.

- MILIAN. — Le liquide C. R. des tabétiques. — *Soc. fr. de Derm. et Syph.*, avril 1903.
- NAGEOTTE. — Lésion primitive du tabes. — *Soc. Biol.* 10 déc. 1903.
- Pathogénie du tabes dorsal. — *Presse Méd.*, déc. 1903.
- WIDAL, et BORDIN. — Liquide puriforme au cours de la syphilis des centres nerveux. — *Soc. Méd. Hôp.*, 22 juin 1906.
- MARIE et LEVADITI. — Les anticorps syphilitiques dans le liq. c. r. des P. G. et des tabétiques. — *Revue Neurol.*, 1907. — *Ann. Inst. Pasteur*, fév. 1907.
- RAVAUT et DARRE. — Le liquide c. r. dans un cas de syphilis héréditaire. — *Gaz Hôp.*, février 1907.
- LEVADITI, RAVAUT et YAMANOUCHI. — Localisations nerveuses de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien. — *Soc. Biol.*, 1908.
- RAVAUT. — Le liquide c. r. au cours de la syphilis. — *Rev. mens. de Thérap.*, 15 juin 1909.
- NOGUCHI. — Relations des protéines, sels et lipoïdes avec la réaction de Wassermann. — *Journal Exper. Med.*, 1909.
- MOTT. — Pathologie de la syphilis nerveuse. — *Arch. of Neur. a. Psych.*, 1909.
- KAFKA. — *Med. Klin.*, 1910.
- SICARD et BLOCH. — Perméabilité méningée à l'arséno-benzol. — *Soc. Biol.*, 24 déc. et *Soc. Méd. Hôp.*, 18 nov. 1910.
- Variations de la lymphocytose des tabétiques. — *Soc. Méd. Hôp.*, 7 juil. 1911.
- NONNE et HOLZMANN. — Réactions dans le tabès et la syphilis nerveuse. — *Mon. f. Psych. u. Psych.*, 1910.
- NONNE. — Syphilis du système nerveux, Berlin.
- NONNE. — Les quatre réactions. — *Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1911.

- BEAUSSART. — Le l. c. r. des syphilitiques. — *La Clinique*, 27 janv. 1911.
- RAVAUT. — Indications fournies par la ponction lombaire au cours de la syphilis acquise ou héréditaire. — *Monde Médical*, 1911.
- Réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques traités par le 606 et la méningo-vascularite. — *Presse Méd.*, mars 1912.
- Récidives et réinfections après traitement de la syphilis récente par le 606. — *Presse Médicale*, sept. 1913.
- RAVAUT. — Comment dépister la syphilis nerveuse. — *Ann. Méd.*, 1914.
- KAFKA. — Etudes sur le l. c. r. — *Zeitschr. f. Neurol. u. Psych.*, 1912.
- KAFKA. — *Münch. Med. Wochens.*, 1915.
- PAPPENHEIM et VOLK. — Les quatre réactions. — *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1914.
- SHARPE. — Traitement de la P. G. par voie ventriculaire. — *J. Am. Med. Ass.*, 1915.
- KNAPP. — Traitement de la P. G. par voie ventriculaire. — *Boston Med. a. Surg. Journal*, 1916.
- MEDEL et PIOTROWSKI. — Réaction de W. dans la P. G. — *Neurol. Centralbl.*, 1916.
- VERNES et BLOCH. — *Soc. Biol.*, fév. 1914.
- DUJARDIN. — Le W. dans le sang et le l. c. r. — *Soc. roy. de Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, août 1914.
- Anticorps syph. et perméabilité méningée. — *Ibid.*
- Neuro-récidives. — *Journal des Praticiens*, déc. 1916.
- Réactions méningées de la syphilis. — *Arch. de Méd. belge*, 1918.
- Index de perméabilité. — *Ann. des mal. vénériennes*, 1920.
- Le l. c. r. dans la syphilis, Bruxelles, 1921.
- LEREDDE. — Syphilis et ponction lombaire. — *Journal des Praticiens*, 1918.

- SICARD et ROGER. — Le l. c. r. des P. G. et la réaction de W.
Soc. Méd. Hôp., 15 fév. 1908.
- WHITE et BARBER. — Le l. c. r. dans la syphilis. — *Journal of Derm. a. Syph.*, 1919.
- WERTHER. — Le l. c. r. dans la syphilis. — *Deuts. Zeitschr. f. Nervenhe.*, 1917.
- BORY. — *Soc. Biol.*, 9 fév. et 20 mars 1918.
- BABONNEIX et JAVILLIER. — *Soc. Méd. Hôp.*, 11 janv. 1918.
- LAFORA. — Traitement intra-rachidien de la syphilis nerveuse.
— *Revue Neurol.*, août 1919.
- CAMPBELL et BALANCE. — Traitement de la P. G. par voie ventriculaire. — *Lancet*, 1919.
- SKOOG et MENNINGER. — Etude et traitement de neuro-syphilis par voie ventriculaire. — *Journal of Nerv. a. Ment. Dis.*, 1919.
- NICOLAU. — Le l. c. r. en période primaire. — *Ann. Derm. et Syph.*, 1919.
- CORNAZ. — Etudes sur le l. c. r. aux différentes périodes de la syphilis. — *Am. Journ. of Syph.*, juil. 1920.
- RAVAUT. — Quand doit-on analyser le l. c. r. des syphilitiques.
— *Presse Médicale*, 1919.
- JEANSELME et BLOCH. — Réunion neurologique interalliée. — *Rev. Neur.*, 1920.
- RAVAUT. — Ibid.
- SICARD. — Ibid.
- SEZARY. — Ibid.
- VINCENT. — Ibid.
- TARGOWLA. — Précipitation du benjoin colloïdal dans la P. G.
— *Soc. cl. Med. ment.*, mars 1921.
- RABEAU. — Les albumines rachidiennes dans la syph. — Thèse Paris, 1921.
- DAHLSTROM et WIDEROE. — Le l. c. r. dans les aff. syph. — *Zeits. f. Neur. u. Ps.*, 1921.
- GUILLAIN, LAROCHE et LEHELLE. — La réaction du benjoin colloïdal, Paris, 1922.

- MOORE. — La syphilis nerveuse asymptomatique. — *Bul. John. Hopkins Hosp.*, juil. 1922.
- CESTAN et RISER. — Dissociation des réactions du l. c. r. chez les syphilitiques. — *Ann. Derm. et Syph.*, fév. et oct. 1922.
- Valeur de l'intensité du W. du l. c. r. — *Ann. Med.*, 1922.
- Encéphalite syph. latente. — *Ann. mal. vén.*, juin 1923.
- ESKUCHEN. — W. positif dans le l. c. r. et négatif dans le sang. — *Münch. Med. Woch.*, mars 1923.
- M. BLOCHE. — L'hyperalbuminose rachidienne mono-symptomatique des syphilitiques. — *Paris Médical*, 3 mars 1923.
- ALAJOUANINE et MARQUEZY. — Les différentes réactions du liq. des tabétiques. — *Bull. Méd.*, 1923.
- CESTAN, RISER et PÈRES. — Les ventricules dans la syphilis nerveuse. — *Ann. de Méd.*, mars 1924.
-

Sérologie et précipitines

- BORDET. — *An. Inst. Pasteur*, juin 1895.
- *Ann. Inst. Pasteur*, avril 1896.
- NOCOLLE. — *An. Inst. Pasteur*, mars 1898.
- WIDAL et SICARD. — Séro-agglutination dans la typhoïde. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1897.
- MALVOZ. — *Ibid.*, p. 582, 1897.
- BORDET. — *Ibid.*, octobre 1898.
- LÉVY et BRUNS. — *Berl. Klin. Wochens.*, n° 23, 1897.
- BORDET. — *Ann. Inst. Pasteur*, p. 225-273, 1899.
- TCHISTOWITCH. — *Ann. Inst. Pasteur*, p. 406, 1899.
- FISCH. — *St-Louis Courier of Med.*, fév. 1900.
- WASSERMANN et SCHULTZE. — *Deut. Med. Woch.*, n° 30, 1900.

- UHLENHUTH. — Ibid., n° 46, 1900.
- NOLF. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1900.
- LECLAINCHE et VALLÉE. — *Soc. Biol.*, 1901.
- CAMUS. — *Acad. Sciences*, 28 janv. 1901.
- FARNUM. — Réaction du sperme. — *Journal Am. Med. Ass.*,
p. 1721, 1901. — *Chicago Path. Soc.*, 1901.
- STRUBE. — *Deut. Med. Woch.*, p. 425, 1902.
- ROTESKI. — Les précipitines, Wurzbourg, 1902.
- LINOSSIER et LEMOINE. — Les précipitines, 25 janv. ; 8, 15, 22
mars ; 12 avril. *Soc. Biol.*, 1902.
- LANDSTEINER et CALVO. — *Centralbl. f. Bakt.*, n° 15, 1902.
- MICHAELIS. — *Berl. Klin. Woch.*, 1902.
— *Deuts. Med. Woch.*, n° 41, 1902.
— *Centralbl. f. Bakt.*, n° 6, 1902.
- MICHAELIS et OPPENHEIM. — *Deut. Med. Woch.*, n° 32, 1902.
- LIEPMANN. — *Deut. Med. Woch.*, n° 51, 1902.
- NEYMANN. — *Centralbl. f. Nerv. u. Ps.*, p. 225, 1904.
- GAY. — Sur les hémolysines et le complément. — *Centralbl.*
f. Bakt., p. 172, 1905.
— Fixation des alexines par les précipités. — Ibid., p. 603,
1905.
- FORSSNER. — *Münch. Med. Woch.*, p. 892, 1905.
- PFEIFFER. — *Wien. Med. Woch.*, p. 637, 1905.
- BIERRY. — *Soc. Biol.*, 476, 1903. — Ibid., p. 238 et 1016,
1904. — Ibid., p. 496 et 566, 1907.
- A. DELILLE et LEENHARDT. — *Soc. Biol.*, p. 648, 1907.
- FIESSINGER. — *Soc. Biol.*, p. 671 et 573, 1907.
- CHAPMANN. — Poids du précipité. — *Proc. Roy. Soc.*, p. 398,
1910.
- FORNET et MULLER. — Précipitine-réactions. — *Zeits. f. Hyg.*
u. Inf., p. 215, 1910.
- GRUND. — *Münch. Med. Woch.*, p. 117, 1909.
- LODINI. — Précipitines pour les graisses. — *Acad. d. fisio.*,
Sierra, 1909.

- MAC GOWAN. — *Zeits. f. Biol. Tech. u. Meth.*, p. 392, 1908-09.
— *Journal Path. a. Bact. Cambridge*, p. 395(1909-10.
WELSCH et CHAPMANN. — Différenciation de protéines d'espèces voisines. — *Journal Hyg. Cambridge*, p. 177, 1910.
NEYMANN. — *Neur. Centralbl.*, p. 915, 1910.
FRANZ SAMUELY. — Abderhalden Brochemuchet Handbuch, Berlin, 1911.
BELIN. — Précipitation réversible. — *Rev. Int. vaccine*, 1912-13.
L. BERNARD, DEBRÉ et PARAF. — *Journal Physiol. et Path. gén.*, 1912.
DECLICH. — *Zeit. f. Infect. kr.*, 1912.
HEKTOEN. — Production rapide des précipitines. — *Chicago Path. Soc.*, 1913.
LEBAILLY. — Action anticomplém. des précip. — *Zeits. f. Imm. u. Exp. T.*, p. 48, 1912.
— Préc. ne dév. pas le comp. — *Ibid.*, p. 552.
MICHAELIS et DANDSON. — *Bioch. Zeits.*, 1912.
SUTHERLAND. — *Münch. Med. Woch*, 1913.
ZIMSER et YOUNG. — *Journal Exp. Med.*, 1913.
MOCINCESCO. — Précip. du l. c. r. — *Soc. Biol.*, p. 916, 1913.
HEKTOEN. — Production des précipitines. — *Journal Inf. Dis.*, p. 403, 1914.
RAYSKY. — *Zeits. f. Hyg. u. inf. kr.*, p. 35, 1914.
ROCEK. — *Arch. f. Hyg.*, p. 321, 1914.
ZIMSER et OSTENBERGER. — *N.-Y. Path. Soc.*, 1914.
PALLACANI. — Précipitine spécif. d. l'épilepsie et la D. P. — *Riv. di Path. nerv. Firenze*, 1915.
SMITH. — *Journal Med. Res.*, 1916.
SPADOLINI. — *Arch. di. fisiol. Firenze*, 1914-15.
BULGAR. — Relasi précipitationa aux autres réactions d'immunité. — *Journal Inf. Dis.*, p. 832, 1916.
GAY et STOVE. — Le sort des anticorps. — *Journal Immunol.*, 1916.
RAYSKY. — *Kharkov Med. Journal*, 1915.

- BAYNE-JONES. — Equilibre dans les réactions de précip. — *J. Exp. Med.* 1917.
— *Jonh Hopkins Hosp. Rep.*, 1919.
- NEYMANN et BRUSH. — *Arch. Int. Med.*, p. 245, 1915.
- HEKTOEN. — *Journal Am. Med. Ass.*, p. 1273, 1918.
— *Chic. Path. Soc.*, 1917-18.
- FRIEDBER et COLLIER. — *Deut. Med. Woch.*, 1918.
— *Med. Klin.*, 1918.
- HOLLANDE et GATE. — *Soc. Biol.*, p. 148, 1918.
- PFELER. — *Zeits. f. Infect. kr.*, passim 1917-18.
— Diagnostic des infections microbiennes par la méthode des précipitines, Berlin, 1918.
- BRUYNOCHE. — Précipitines et substances déviantes. — *Soc. Biol.*, p. 951, 1919.
- EISLER. — *Centralbl. f. Bakt.*, 1920.
- HEKTOEN et NEYMAN. — Précipitation des globulines. — *Journal Am. Méd. Ass.*, 1920.
- BORDET. — Traité de l'immunité, Paris, 1920.
- FRIEDBERGER et JARRE. — *Zeits. f. Immun. u. Exp. Th.*, 1920.
- NICOLLE, CESARI et DEBAINS. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1920.
- SUTHERLAND et MITRA. — *Indian Journal Med. Res.*, 1919-20.
- FLEISHER et ARNSTEIN. — Sérums anti-organes. — *Journal Immun.*, p. 235, 1925.
- NICOLLE. — Les anticorps et les antigènes, Paris 1920.
- HUNTOON et CRAIG. — *Journal Immun.*, 1921.
- UNNEMURA. — Ibidem.
- DERVIEUX. — Diag. indiv. du sang et du sperme. — *Acad. Soc.*, p. 1384, 1921.
- NEYMANN et BRUSH. — *Jour. Am. Méd. Ass.*, p. 1332, 1920.
— *Chicago Path. Soc.*, 1921.
- FLEISHER. — Sérums anti-organes. — *Journ. Immunol.*, p. 51, 1922.
- MANTEUFEL. — *Zeits. f. Immun.*, 1921.
- FORSTER. — Saignée des lapins. — *Science N. Y.*, 1921.

HEKTOEN. — Précipiline pour le sperme. — *Journ. Am. Méd. Ass.*, p. 204, 1922.

HEKTOEN et SCHILEOF. — Précipitines pour les globules rouges. — *Journ. Inf. Dis.* p. 32, 1922.

NEYMANN et HEKTOEN. — Précipiline et l. c. r. — *Journ. Nerv. a. Ment. Dis.*, juillet 1922.

LUGINBUL. — Précipitations et anaphylaxie. — *Zeit. f. Immun. u. ex. Th.*, 1922.

MANTEUFEL et BEGER. — Ibidem.

REESER. — Ibidem.

UHLENHUTH. — Ibidem.

OPIE. — Relation entre antigène et anticorps in vitro. — *Journ. Immun.*, 1923.

— , Relation entre antigène et anticorps dans le sang. — Ibidem.
